

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1932-1933 N° 97

Travail du Laboratoire de Chimie Biologique
et du Service de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital Desgenettes

Contribution à l'Etude
de la
Perméabilité Hémo-Méningée
chez l'Homme Normal

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Décembre 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel DANIEL

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 29 Juillet 1908, à NERIS-LES-BAINS (Allier)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1932

**Contribution à l'Etude
de la PERMÉABILITE HEMO-MENINGEE
chez l'Homme normal**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1932-1933 N° 97

Travail du Laboratoire de Chimie Biologique
et du Service de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital Desgenettes

Contribution à l'Etude
de la
Perméabilité Hémo-Méningée
chez l'Homme Normal

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Décembre 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel DANIEL

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 29 Juillet 1908, à NERIS-LES-BAINS (Allier)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1932

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, ROLLET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	X. (BONNET, agrégé.
Clinique des maladies des enfants	chargé de cours
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires	MOURIQUANT
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	VILLARD
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERA...
Chimie organique et Toxicologie	COURMONT
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	FLORENCE
Anatomie	MOREL
Histologie	MANCEAU
Physiologie	GUIART
Pathologie externe	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutique générales	DOYON
Anatomie pathologique	LERICHE
Chirurgie opératoire	FROMENT
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	CADE
Médecine légale	FAVRE
Hygiène	PATEL
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie	Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ROCHAIX
	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOURT	DECHAUME	MORENAS
RHENTER	DEVIC	BERNHEIM	REBATTU Ch.
MAZEL	GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL Ch.
SANTY	MARTIN (Joseph)	CHAMBRON	ENSELME Ch.
CHALIER (André)	ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN Ch.
CHALIER (Joseph)	WERTHEIMER	EPARVIER	
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. FROMENT, président; LEULIER, assesseur,
SAVY et DEVIC



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS MATERNELS

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FROMENT

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous avons toujours suivi son enseignement avec le plus vif intérêt et le plus grand profit. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre admiration respectueuse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEULIER

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons trouvé en lui un guide sûr et bienveillant dont l'aide constante nous a permis de mener à bien notre travail. Nous le remercions infiniment d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse. Nous le prions de croire à notre profonde gratitude et à notre respectueux attachement.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT POMMÉ

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons appris dans son service à aimer la Neurologie. Nous n'oublions pas l'accueil qu'il nous a toujours réservé. Nous le prions d'accepter nos remerciements bien sincères et l'expression de notre très vive reconnaissance.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

A MES MAÎTRES DE L'HÔPITAL DESGENETTES
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

AVANT-PROPOS

Ayant achevé ce travail, nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidé dans notre tâche. Nous exprimons toute notre reconnaissance à M. le Médecin-Capitaine Ferrabouc, professeur agrégé du Val-de-Grâce, qui nous a permis, avec la plus grande bienveillance, de faire des recherches dans son service.

Nous adressons nos remerciements les plus sincères à M. Bérnard qui, pendant un an, a bien voulu effectuer nos dosages d'iodure et de salicylate. Nous savons par ailleurs avec quel soin et quelle rigueur il les a toujours pratiqués. Nous l'assurons de toute notre gratitude et de notre vive sympathie.

Nous nous souviendrons de l'accueil toujours aimable que nous réservait le personnel de la Pharmacie et du Laboratoire de Chimie biologique de l'hôpital Desgenettes.

Enfin, nous avons trouvé auprès des infirmières des services de neuro-psychiâtrie et de dermato-vénéréologie une aide précieuse et nous leur exprimons nos remerciements bien sincères.

Contribution à l'Étude
de la PERMÉABILITE HEMO-MENINGEE
chez l'Homme normal

INTRODUCTION

1. — *Historique de l'étude
de la perméabilité méningée*

L'étude de la perméabilité méningée, c'est-à-dire des conditions dans lesquelles un corps contenu dans le sang, en solution ou en pseudo-solution, passe dans le liquide céphalo-rachidien, est relativement ancienne, puisque Magendie, étudiant le liquide céphalo-rachidien dont il avait établi l'existence en 1825 [51], faisait à l'Académie des Sciences l'année suivante [52], une communication dans laquelle il admettait le passage de l'iodure de potassium du sang dans le liquide céphalo-rachidien.

La question fut abandonnée ensuite pendant longtemps et ne fut reprise qu'en 1878 par Livon et Bernard [49] à propos de l'acide salicylique dont ils recherchaient la diffusion dans l'économie.

Puis Sicard [86], étudiant la perméabilité des méninges de dehors en dedans et de dedans en dehors,

dans sa thèse, Widal, Sicard et Monod [106]), Castaigne [14], Cruchet [16], Achard et Ribot [1] apportent des opinions souvent divergentes. Pour les uns, les méninges sont une barrière infranchissable à tel ou tel corps, l'iodure de potassium par exemple, pour d'autres, elles le laisseraient passer dans certaines circonstances pathologiques, pour d'autres enfin, il passerait même dans les cas normaux.

Mestrezat, dans sa thèse [54] sur la chimie du liquide céphalo-rachidien, traite de la question tant au point de vue des éléments normaux qu'au point de vue de ceux qu'on n'y décèle pas normalement. Une communication intéressante est faite deux ans plus tard par La Valle [41]. Cet auteur constate le passage facile du salicylate de soude, mais n'observe jamais la présence d'iodure de potassium dans le liquide céphalo-rachidien.

Plus récemment, les recherches se sont multipliées. Citons seulement les principales :

Derrien en 1918 [20] étudie le rapport $\frac{\text{glycorachie}}{\text{glycémie}}$ et formule une loi sur la relation qui existe entre la concentration d'une substance dialysable dans le liquide céphalo-rachidien et la concentration de cette substance dans le sang. La thèse de Servantie [85] complète ce travail.

Leulier et Fontanel étudient la glycorachie et le rapport $\frac{\text{glycorachie}}{\text{glycémie}}$ dans leurs communications de 1924-25-26 [45-46-47-48] et dans la thèse de leurs élèves Bellet [6] et Roussel [84].

Osborne, en 1925 [69], a pu trouver des quantités importantes d'iodure dans le liquide céphalo-rachidien. Il y décélèrait même de l'iode normal. Ses travaux, repris par Campbell et Snowgrass [12], sont confirmés par ces auteurs.

Nathalie Zylberlast Zand [109] a constaté d'importantes modifications de la perméabilité des méninges lorsqu'elles sont enflammées.

Lina Stern et ses collaborateurs étudient sur l'animal le passage de substances étrangères dans le liquide céphalo-rachidien, soit dans les conditions physiologiques [91], soit dans des conditions artificiellement pathologiques (thyroïdectomie, intoxication alcoolique, etc...) [92 à 99].

Walter [102-103-104] applique aux éléments introduits dans l'organisme la méthode que Derrien [20] et Leulier [45 à 48] avaient employée pour le glucose, c'est-à-dire le dosage simultané dans le L.C.R. et dans le sang. Il utilise un bromure alcalin et calcule le rapport $\frac{\text{Br. du sang}}{\text{Br. du L.C.R.}}$. Ainsi, il substitue à

un chiffre vague, manquant d'une base de comparaison, un rapport précis dont il établit lui-même l'importance dans l'étude de la perméabilité méningée. L'idée avait été envisagée auparavant par Osborne [69] et par Campbell et Snowgrass [12], mais la comparaison n'avait qu'une valeur relative, puisqu'ils confrontaient leurs résultats de dosage d'iodure céphalo-rachidien avec des dosages d'iodure sanguin faits par d'autres auteurs dont le mode d'expérimentation était tout à fait différent. D'ailleurs ils s'intéressaient moins

à la valeur absolue des chiffres qu'aux temps au bout desquels les concentrations céphalo-rachidiennes et sanguines étaient maxima.

Nombreux sont les travaux qui ont encore paru. Mais ce sont des faits isolés, disparates que nous jugeons inutile de relater ici.

II. — *Plan du Travail*

Dans notre travail nous avons d'abord l'intention de résumer ce que l'on sait sur :

A. — La perméabilité des méninges aux éléments normalement contenus dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien :

a) cristalloïdes :

substances nutritives : nous prendrons pour type le glucose

substances osmotiques : chlorure de sodium

substances de déchet : urée.

b) colloïdes : albumines.

B. — La perméabilité aux éléments qui ne sont pas contenus dans le sang ni dans le liquide céphalo-rachidien normalement, tels :

l'alcool

le chloroforme

l'acétone.

Ensuite nous avons étudié expérimentalement sur l'homme la perméabilité à certains agents médicamenteux : iodures et salicylate de soude.

CHAPITRE PREMIER

Perméabilité aux éléments normalement contenus dans le sang et dans le L. C. R.

Cristalloïdes

Substances nutritives : glucose

I. — HISTORIQUE.

En 1852, Deschamps et Bussy découvrirent l'action réductrice du L. C. R.. Nawratsky, en 1896, et Denigès, en 1897, démontrèrent qu'elle était due principalement au glucose.

On a proposé de nombreuses méthodes pour doser le glucose céphalo-rachidien ou plus exactement les substances réductrices du liquide céphalo-rachidien. Beaucoup sont complexes et ne peuvent être mises en œuvre d'une façon pratique. Trois d'entre elles ont été appliquées surtout. Ce sont celles de Bertrand, de Bougault-Perrier et celle de Bénédict, modifiée par W. Mestrezat et Y. Garreau [58].

Bertrand [5] emploie la liqueur cupro-sodique classique et dose l'oxyde cuivreux formé par le permanganate de potasse. Cette méthode permet de déceler des quantités de glucose variant de 10 à 100 milligr. pour 20 c.c. de prise d'essai. Elle est donc inutilisable sur du liquide céphalo-rachidien puisque, d'une part celui-ci ne contient pas une telle concentration de sucre et, d'autre part on peut difficilement se procurer une quantité suffisante de liquide. Guillaumin la perfectionne en utilisant une solution de permanganate N/50 et la rend applicable au liquide céphalo-rachidien.

Bougault et Perrier [6] indiquent une méthode basée sur l'action oxydante de l'iode en milieu alcalin. Le liquide céphalo-rachidien doit être débarrassé soigneusement de ses albumines sur lesquelles se fixe également l'iode. Les résultats obtenus ainsi sont tout à fait concordants avec ceux donnés par la méthode de W. Mestrezat et Y. Garreau.

Celle-ci [58] se base sur la réduction de l'acide picrique en acide pricramique, en milieu alcalin et à une température convenable. Elle est aussi précise que les deux précédentes et elle leur est préférable par sa rapidité et la facilité de son application.

Résultats des dosages chez les différents auteurs :

Les différents auteurs qui se sont appliqués à doser le sucre du liquide céphalo-rachidien par l'une quelconque de ces méthodes, ne sont pas arrivés à des résultats concordants.

C'est d'abord Mestrezat qui, dans sa thèse [54],

affirmait une fixité assez grande de la glycorachie. Il la faisait osciller entre 0 gr. 48 et 0 gr. 58 par litre. Pour lui, toute hyperglycorachie, c'est-à-dire toute glycorachie de plus de 0,58, était pathologique. Plus tard il modifia ces chiffres et admit que la glycorachie pouvait varier normalement entre 0 gr. 55 et 0 gr. 65 [56].

Mathieu-Pierre Weill obtient sur 28 dosages de liquide céphalo-rachidien une moyenne de 0 gr. 50 [6]. Rieger et Salomon, A.-H. Hopkins indiquent une moyenne plus élevée : 0 gr. 70 [6]. Wittgenstein [107] la fait varier entre 0,45 et 0,60. Serventie [85] donne les mêmes chiffres, mais il ajoute qu'on « constate quelquefois une hyperglycorachie inexplicable » chez des sujets absolument sains.

Derrien [20] fixe comme limite : 0 gr. 52 à 0 gr. 75.

Duhot et Polonovski [73-74-75] fournissent des taux beaucoup plus élevés : ils admettent que la glycorachie peut varier entre 0,61 et 1,40 avec une moyenne de 1 gr. Il leur arrive même de trouver une concentration de glucose plus forte dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang.

Leulier et Fontanel [45], à la suite de 165 analyses de liquide céphalo-rachidien, trouvent des chiffres variant de 0,60 à 0,90 chez les sujets normaux (prélèvement avant rachianesthésie) et dans les cas pathologiques, des variations entre 0,29 et 1,72. Leurs dosages, faits par la méthode de Bertrand modifiée, leur ont attiré une critique de Mestrezat [57]. Cet auteur, se refusant à admettre une telle quantité de glucose dans le liquide céphalo-rachidien, accusait la

méthode de Bertrand de donner des chiffres trop élevés. MM. Leulier et Fontanel ont alors refait une nouvelle série de 34 dosages en appliquant simultanément la méthode de Bertrand modifiée et celle de W. Mestrezat lui-même [46]. Les deux méthodes leur donnèrent des chiffres identiques et du même ordre de grandeur que ceux qu'ils avaient précédemment obtenus.

Au point de vue de la variabilité de la glycorachie, ces auteurs distinguent, dans la thèse de leur élève Bellet [6] :

1° une glycorachie inférieure : moins de 0,48 0/00, le plus souvent pathologique et sur la signification de laquelle l'accord est fait depuis longtemps. On la note dans les méningites aiguës où la glycolyse est intense.

2° une glycorachie moyenne: de 0,48 à 0,70 0/00. C'est celle que l'on observe le plus souvent chez les sujets sains.

3° une glycorachie forte : de 0,70 à 1 0/00, à qui on a voulu donner toujours une signification pathologique. Elle a été indiquée comme fondamentale dans le diagnostic de l'encéphalite épidémique, de la commotion nerveuse. En réalité, on peut l'observer dans la plupart des maladies et même chez les sujets normaux. Il est donc impossible de lui accorder une signification précise.

4° une glycorachie maxima : plus de 1 gr. 0/00, manifestation d'un état pathologique nerveux (encéphalite) ou général (diabète).

Ces recherches, portant sur 200 liquides céphalo-rachidiens, sont les plus importantes qui aient été

entreprises à ce sujet, les autres n'atteignant que 20 à 30 examens au maximum. C'est pourquoi il nous semble que les chiffres indiqués par MM. Leulier et Fontanel doivent être pris en considération.

II. — COMPARAISON DU COEFFICIENT DE DIALYSE IN VITRO DE CHAUFFARD ET IN VIVO DE DERRIEN. LOI DE DERRIEN.

Les études de Chauffard sur la diffusibilité du glucose à travers une membrane semi-perméable lui ont permis d'attribuer à ce corps un coefficient de dialyse de 0,59.

Si, comme certains auteurs le pensent, le sucre rachidien provient simplement d'une dialyse du sucre sanguin à travers la membrane hémoméningée, on doit, en faisant le rapport $\frac{\text{sucre du L. C. R.}}{\text{sucre du sang}}$, obtenir

un chiffre analogue. C'est ce que Derrien a voulu vérifier [20]. Les rapports qu'il a obtenus sur les différents sujets variaient entre 0,47 et 0,56, avec une moyenne de 0,50. Ce n'était donc pas le même chiffre que le coefficient de Chauffard. Derrien remarqua que ce rapport persistait dans l'hyperglycémie dont il a étudié de nombreux cas. Il obtint entre autres :

$$\frac{2,14}{4} = 0,53 \text{ et } \frac{2,3}{4,8} = 0,52 \text{ et relate une observation}$$

analogue de Bierry et Lalou [9] où le rapport est

$$\frac{2,70}{5,38} = 0,50.$$

Il fit les mêmes recherches à propos du chlorure de sodium et en comparant les deux chiffres, 0,50 pour le glucose et 1,20 pour le chlorure de sodium, il établit la loi suivante dont il généralisa l'application à tous les corps dialysables du sang et du liquide céphalo-rachidien :

« La concentration d'une substance dialysable dans le liquide céphalo-rachidien est proportionnelle à la concentration de cette substance dans le sang, inversement proportionnelle à la racine carrée de sa solution isotonique, le tout multiplié par 3,6 :

$$c. r. = K \sqrt{i} \frac{S}{\text{---}}$$

$K = 3,6 =$ constante hémoméningée. »

Pour Derrien donc le glucose céphalo-rachidien résulterait d'une dialyse dont l'intensité serait conditionnée par trois facteurs : un facteur de perméabilité méningée proprement dite, ou plus exactement, de barrière hémato-encéphalique : la constante K ; un facteur sanguin : la glycémie, et un facteur propre au glucose : la concentration i de sa solution isotonique.

III. — CAUSES FAISANT VARIER LA GLYCORACHIE.

Quelles sont les principales causes qui feront varier la glycémie S et la perméabilité méningée K ?

A. — *Glycémie* :

La glycémie varie constamment au cours de la journée. L'alimentation détermine une hyperglycémie passagère dont l'influence sur la glycorachie a été niée

par Wittgenstein entre autres [107]. Il est difficile de se faire sur ce point une idée précise puisqu'on ne peut pas faire à un sujet une série de ponctions lombaires aux différents moments d'une même journée.

L'hyperglycémie adrénalinique s'accompagne d'une augmentation du glucose céphalo-rachidien (Bierry et Lalou, 1904 [9], Polonowski et Morel, 1922 [76]).

Les émotions produisent une hyperglycémie élevant le taux de la glycorachie (Derrien et Piéron [21]). M.-P. Weill [105] et Mestrezat [55] observent également une glycorachie élevée dans les commotions nerveuses dont « elle souligne le caractère organique ».

Certaines maladies enfin, en troublant la glycémie, agissent par son intermédiaire sur la glycorachie. En premier lieu, c'est le diabète dans lequel la glycorachie s'élève parallèlement à la glycémie (Derrien [20]). Certaines maladies infectieuses peuvent augmenter le taux du glucose céphalo-rachidien par leur action sur la glycémie (R. Lépine [43]). Enfin les centres glyco-régulateurs peuvent être irrités au cours de maladies nerveuses, de tumeurs cérébrales ou rachidiennes, produisant ainsi une augmentation de la glycémie et de la glycorachie [6].

B. — *Barrière hémoméningée :*

La barrière hémoméningée ne subit pas autant de variations, semble-t-il, que la glycémie. Cependant, certains facteurs anormaux ou pathologiques peuvent la modifier :

La ponction lombaire, par la diminution de pression qu'elle entraîne, produit une hypersécrétion compensatrice de liquide céphalo-rachidien dont la com-

position diffère de celle du liquide céphalo-rachidien normal (Cestan, Laborde et Riser [15]). De plus, le sujet est souvent très émotionné par la piqure, au point de s'évanouir en sentant l'aiguille. Il y a donc là, en plus du déséquilibre de pression, un facteur émotif qui n'est pas à négliger. Les variations de la glycorachie, sous l'influence de la ponction lombaire, sont sans doute généralement de faible amplitude, mais il faut en tenir compte si l'on retire une grande quantité de liquide ou si l'on a affaire à un émotif.

Toutefois, même dans des conditions tout à fait physiologiques, la perméabilité peut subir des variations : les phénomènes vaso-moteurs modifiant les parois des capillaires permettent des échanges d'intensité variable entre le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Pathologiquement, ces phénomènes vaso-moteurs jouent au maximum. La congestion des méninges, la distension des capillaires transforment la dialyse élective en une filtration plus grossière des éléments plasmatiques (Bellet [6]).

D'après Mestrezat [54], l'intensité du processus inflammatoire se manifeste par des modifications chimiques du liquide céphalo-rachidien : à un premier stade correspond une augmentation du glucose ; dans un second, il s'y ajoute une diminution des chlorures ; le troisième stade enfin est marqué par l'élévation du taux de l'albumine.

A côté de ces deux facteurs sanguin et méningé, on fait intervenir un facteur céphalo-rachidien : la présence de microbes et de globules blancs modifierait

la glycorachie : on admet que les microbes sont habituellement glycodestructeurs. Mais, en ce qui concerne l'action des globules blancs, la question est très complexe. Les polynucléaires auraient une action glycolytique (Bellet [6]), mais, d'autre part, leur destruction libérerait du sucre (M.-P. Weill [106]), et leur passage dans le liquide céphalo-rachidien s'accompagnerait aussi d'un passage de sérosité sucrée.

Avec la combinaison de ces actions leucocytaires hyper ou hypo, il est commode d'expliquer tous les chiffres obtenus dans les dosages de sucre faits au cours des méningites aiguës ou chroniques.

IV. — CONCLUSIONS.

La glycorachie ne dépendant pas uniquement de la glycémie, le rapport $\frac{\text{glycorachie}}{\text{glycémie}}$ n'est pas un nombre fixe. Dans les conditions normales, la principale cause de variation réside dans les modifications de perméabilité de la barrière hémoméningée. Les variations de ce rapport nous indiqueront donc l'amplitude des variations que subit physiologiquement cette barrière. Derrien [20] lui assignait des limites assez restreintes : entre 0,47 et 0,56. G.-M. Godwin et H.-J. Shelley [84] admettent qu'il peut varier entre 0,45 et 0,65 ; et Roussel [84] lui fixe des limites encore plus larges : de 0,45 à 0,70, avec une valeur moyenne de 0,55.

Dans les cas pathologiques, l'atteinte de cette bar-

rière méningée, le facteur rachidien surtout en tant que glycolytique, vont modifier ce rapport, soit en le diminuant (méningites), soit en l'augmentant (certains cas d'encéphalite ou de tumeurs cérébrales).

Substances osmotiques : Na Cl

Le coefficient de dialyse, *in vitro*, du chlorure de sodium à travers une membrane semi-perméable a été évalué par Chauffard à 0,92.

In vivo, le rapport $\frac{\text{chlorures du L. C. R.}}{\text{chlorures du sang}}$ est tout à fait différent. Derrien [20] le fixe à 1,2 en moyenne, avec des variations pouvant aller de 1,20 à 1,24. De plus, il fait remarquer que l'on obtient le même chiffre avec les taux indiqués par les autres auteurs : si l'on prend pour chlorurémie moyenne 6 gr. 0/00 et pour taux des chlorures céphalo-rachidiens le chiffre indiqué par Mestrezat dans sa thèse, le rapport $\frac{\text{chlorures du L.C.R. d'après Mestrezat}}{\text{chlorurémie normale}} = \frac{7,32}{6} = 1,22$

Pourquoi y a-t-il plus de chlorure dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang ? La barrière hémato-encéphalique jouerait-elle un rôle sécrétoire vis-à-vis du chlorure de sodium ? Cette hypothèse ne nous paraît pas vraisemblable. Quel est le principal rôle du chlorure de sodium dans l'organisme, sinon le maintien de l'équilibre osmotique, de l'isotonie du milieu où il est dissout ? Or le plasma sanguin contient en solution des substances variées (glucose, cholestérine, sels, colloïdes, etc...) qu'on retrouve à un taux bien

inférieur dans le liquide céphalo-rachidien. Le déséquilibre qui existerait entre les deux milieux, se trouve compensé par un afflux de chlorure de sodium dans le liquide céphalo-rachidien.

Cette opinion est d'ailleurs celle de Mestrezat [54] qui ne voit là qu'un phénomène analogue à celui qui se passe *in vitro* : « Deux milieux séparés par une membrane dialysante, chercheront toujours à se mettre en équilibre moléculaire. Si l'un renferme des corps cryoscopants qui ne sauraient passer dans l'autre, ce dernier réalisera l'isotonie en s'enrichissant des molécules les plus dialysables et les plus abondantes du premier milieu, créant des pourcentages différents de part et d'autre de la membrane. »

Le rapport $\frac{\text{chlorures du L. C. R.}}{\text{chlorures du sang}} = 1,2$ est donc le résultat d'une dialyse, mais d'une dialyse complexe, conditionnée par la présence de deux milieux complexes eux-mêmes, séparés par une membrane imperméable à certains de leurs constituants (équilibre de Donnan ?).

La perméabilité méningée varie très peu à l'état normal (1,20 à 1,24 pour Derrien). Mais, à l'état pathologique, ce rapport peut s'élever, et surtout s'abaisser de manière importante. Pourquoi ? Dans les méningites aiguës ou chroniques, dans certaines affections non neurologiques mais avec réactions méningées, ce rapport baisse puisque, les chlorures du sang restant à peu près au taux normal, ceux du liquide céphalo-rachidien diminuent considérablement. Cependant l'équilibre osmotique n'est pas dé-

truit. Il y a hyperalbuminose céphalo-rachidienne, quelquefois hyperglycorachie et l'équilibre avec le sang se réalise avec une quantité moindre de chlorures.

Dans d'autres cas, presque exclusivement dans les néphrites chroniques hydropigènes, les chlorures céphalo-rachidiens augmentent, mais ceux du sang ont augmenté aussi et, encore là, le liquide céphalo-rachidien n'a fait que se mettre en équilibre avec le sang.

Substances de déchet : urée

J. Froment, en 1909 [26, 27, 59], admettait l'existence, à l'état physiologique, de petites quantités d'urée dans le liquide céphalo-rachidien (0,00 à 0,15). Mais pendant longtemps les dosages donnèrent les résultats les plus discordants. Dans des cas d'hydrocéphalie, on trouve des chiffres variant de 0,00 à 0 gr. 75 par litre, suivant les auteurs, les chiffres moyens étant indiqués par Yvon : 0 gr. 27, et par Guérin : 0 gr. 46 [54]. Mestrezat [54] donne comme moyenne physiologique 0 gr. 06 et comme limite supérieure 0 gr. 25, en faisant remarquer que l'urée sanguine est légèrement supérieure (0 gr. 10 à 0 gr. 30 et même jusqu'à 0 gr. 50).

Javal et Adler furent les premiers à penser que l'urée céphalo-rachidienne et l'urée sanguine différaient peu : « Le liquide céphalo-rachidien, en raison même de son origine et de sa circulation, doit, de toutes les humeurs, être celle qui peut le mieux donner

une idée exacte de l'urée sanguine ». Derrien, en effet, a établi en 1918 [20] que les deux concentrations étaient égales à peu de chose près.

Or, le coefficient de dialyse *in vitro* donné par Chauffard pour l'urée est 0,93. Mais la loi de Derrien explique cette différence : *i* étant la concentration d'une solution d'urée isotonique au plasma sanguin, $\sqrt{i}$ est très voisin de K, c'est-à-dire de 3,6. La formule de Derrien : $c. r. = K \frac{S}{\sqrt{i}}$ devient donc : $c. r. = S$. c'est-à-dire même taux d'urée dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais cette loi, qui se vérifie chez les sujets sains, conserve-t-elle la même valeur quand l'urée sanguine augmente ? Là, il est curieux de constater que les mêmes auteurs qui admettaient une différence de concentration entre l'urée sanguine et l'urée céphalo-rachidienne physiologiques, admettent l'égalité dans ces conditions pathologiques. Mestrezat rapporte 23 observations [54]. Dans 19 d'entre elles, les deux chiffres sont très voisins. Citons-en quelques-unes :

Urée du L.C.R.	Urée du sang	Auteurs
2,94	2,94	Widal, Froin et Javal, 1904.
4,35	4,35	Id.
0,60	0,62	Rochaix <i>in</i> Lesieur et Froment, 1909.
1,50	1,50	Boulud <i>in</i> Mollard et Froment, 1909.
0,96	1	Javal et Bayet, 1910.
1,95	1,96	Id.
1,84	1,70	Mestrezat, 1911.

Mestrezat explique les quatre cas où il n'y a pas concordance par la difficulté de doser l'urée sanguine et par une faute de technique.

Nous concluerons donc en disant que, aussi bien à l'état pathologique qu'à l'état normal, l'urée céphalo-rachidienne suit fidèlement l'urée sanguine dans ses variations.

Colloïdes

ALBUMINES.

De même que pour l'urée, on a été très long avant de donner un chiffre exact pour l'albuminorachie. Ce fut d'abord 1 gr. par litre, puis des quantités variant de 0,06 à 0,50. Mestrezat [54] trouve une moyenne de 0,18 0/00, avec des variations comprises entre 0,15 et 0,30 0/00. Dans le sang, le taux de l'albumine oscille entre 75 et 96 0/00 (Ronchèse, Barral).

On ne saurait certainement pas parler de perméabilité méningée à l'albumine, et l'hyperalbuminose que l'on observe, en particulier dans les méningites ou dans les compressions, ne provient pas d'une augmentation de perméabilité. C'est une transsudation anormale, une filtration des capillaires. Ce peut être aussi le produit de désintégration des tissus, ou une sécrétion tumorale.

CHAPITRE II

Perméabilité aux éléments non contenus normalement dans la L. C. R.

Nous étudions dans ce chapitre la perméabilité des méninges aux substances qui, sans faire partie de l'organisme normal, peuvent s'y rencontrer à la suite de circonstances diverses.

Nous prenons pour type :

L'alcool : qui fait partie de l'alimentation à des titres divers.

Le chloroforme : introduit dans le corps pour obtenir une anesthésie générale.

Les corps cétoniques, et plus particulièrement l'acétone ou propanone : que l'on peut rencontrer en très grande quantité dans les diabètes graves.

Alcool

Nicloux, en 1900 [63-64] utilisa sa méthode précise et sensible de dosage de l'alcool pour la recherche de cette substance dans les humeurs de l'organisme et,

en particulier, dans le liquide céphalo-rachidien. Il administrait 5 cc. d'alcool absolu, en mélange à 10 %, par kilo d'animal. Les dosages lui donnèrent, dans les deux cas étudiés, les résultats suivants :

	Temps entre l'administration de l'alcool et le prélèvement des liquides	Alcool pour 1 l. de L. C. R.	Alcool pour 1 l. de sang
I.	1 h. 1/4	4 cc.	5 cc.
II.	3 h. 20	3 cc. 4	3 cc. 6

Mais, dans l'expérience II, l'animal a vomi et on ne peut pas déterminer la dose réellement ingérée.

Denigès, en 1905, observe dans un cas d'alcoolisme aigu une quantité notable d'alcool dans le liquide céphalo-rachidien.

Lenoble et Daniel, en 1919 [42], recherchent quelle est la quantité qu'il faut ingérer pour que l'alcool passe dans le liquide céphalo-rachidien. Avec 325 gr. d'alcool absolu administré, ils retrouvent 0 cc. 2 d'alcool par litre. Mais les doses supérieures augmentent vite la concentration céphalo-rachidienne:

avec 350 gr.	ils en trouvent	3 cc. 0/00
— 400 gr.	—	4 cc. —
— 450 gr.	—	6 cc. —

Stern et ses élèves orientent leurs travaux dans un sens différent : ils recherchent l'influence de l'alcool sur la barrière hémoméningée de jeunes animaux. La barrière est abaissée pour le bismuth. Puis ils étudient successivement l'alcoolisme aigu et l'alcoolisme

chronique. Dans le premier cas, ils ne notent pas de modification de perméabilité, sauf pour le bismuth. Dans le second, au contraire, la perméabilité serait augmentée pour les colloïdes et diminuée pour les cristalloïdes.

Balthazard enfin [4] montre que dans l'alcoolisme aigu tous les viscères et liquides de l'organisme contiennent à peu près le même taux d'alcool : environ 5 cc. d'alcool absolu par kilo dans le cas qu'il rapporte. Il établit aussi un test chimique pour les différents degrés de l'ivresse : pour 2 à 3 0/00 d'alcool dans les tissus : état anormal ; pour plus de 3 0/00 : état d'ébriété accentué ; pour plus de 4 0/00 : ivresse complète. La mort par alcoolisme aigu s'observerait pour une concentration de 10 0/00 soit l'ingestion de 10 cc. d'alcool par kilo, puisqu'il a établi qu'on retrouvait par litre de sang la quantité d'alcool administrée par kilo.

Nous concluons que la perméabilité des méninges à l'alcool est très grande. De même que cette substance diffuse dans toute l'économie où on la retrouve partout à des taux presque égaux, de même le rapport $\frac{\text{alcool du L. C. R.}}{\text{alcool du sang}}$ est très voisin de l'unité.

On peut donc placer, à côté du test sanguin d'intoxication éthylique, un test céphalo-rachidien, donnant les mêmes indications, de moindre importance sans doute au point de vue médico-légal, mais intéressant tout de même à considérer.

Chloroforme

Grehant et Quinquaud [33] étudient en 1883 la biochimie de l'anesthésie chloroformique et pensent que la perte de connaissance commence lorsque le sang contient 0,50 0/00 de chloroforme. Nicloux, en 1906-1907 [65-66-67], donne le même chiffre et ajoute que la mort survient pour 0,70 0/00 environ de chloroforme sanguin. De plus, ses recherches sur la teneur en chloroforme de la substance nerveuse au moment de la mort montrent que la substance blanche a beaucoup plus d'affinité que la substance grise pour ce corps : substance blanche : 0,60 à 0,71 0/00 ; substance grise : 0,38 à 0,51 0/00.

Tissot [101] obtient des chiffres plus faibles et estime qu'une concentration sanguine de 0,40 0/00 suffit à déterminer l'anesthésie.

Sicard, en 1906 [88], étudie également l'anesthésie chloroformique et dose le chloroforme simultanément dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les centres nerveux d'animaux endormis. Il constate que l'anesthésie commence à se produire pour les taux suivants :

dans le sang : 0 gr. 40 par litre.

dans le L. C. R. : 0 gr. 10 par litre.

dans les centres nerveux : 0 gr. 70 par litre.

Au cours de l'anesthésie, et bien que celle-ci reste complète, ces quantités diminuent de près de moitié.

Ces chiffres nous indiquent une affinité spéciale des centres nerveux pour le chloroforme. On l'y trouve en quantité presque double de celle du sang. Mais le

rapport de perméabilité méningée est de $1/4$, alors qu'au contraire beaucoup d'auteurs pensaient que les substances très volatiles, telles que l'alcool, le chloroforme, l'éther, l'acétone, passaient facilement et en grande quantité dans le liquide céphalo-rachidien. Si le passage du chloroforme dépendait de sa volatilité, il devrait être trouvé à un taux plus élevé que l'alcool puisqu'il est plus volatil que ce dernier. Contradiction avec les rapports obtenus par Nicloux et Sicard. Derrien, d'ailleurs, a bien montré que la volatilité n'avait rien à voir avec la perméabilité méningée en comparant le passage de l'urée, corps non volatil, à celui de l'acétone qui l'est à un très haut degré.

Acétone

La Valle [41] observe expérimentalement le passage de l'acétone, introduit par voie hypodermique, dans le liquide céphalo-rachidien. Mais ses recherches sont seulement qualitatives.

Avant lui, on avait déjà recherché la présence d'acétone dans le liquide céphalo-rachidien au cours des états pathologiques, du coma diabétique en particulier. Carrière [13] signale trois cas de coma diabétique à la période terminale où l'examen du liquide céphalo-rachidien lui a montré la présence d'acide acétylacétique et d'acétone. Souques et Aynaud [100] apportent également un cas où ils ont décelé de l'acétone céphalo-rachidienne. Grünberger [34], lui, dans le cas qu'il a observé, ne trouve pas d'acétone, mais aurait

décelé de l'acide acétylacétique. De plus, ces mêmes auteurs injectant de l'acétone dans le sang, en décèlent facilement dans le liquide céphalo-rachidien. Ils en concluent que l'acétone céphalo-rachidienne, observée dans le coma diabétique, y existait avant le coma et que, chaque fois qu'il y a acétonémie, il y a de l'acétone céphalo-rachidienne concomitante.

Ce fait a été établi directement par Bousquet et Derrien [11] qui dosent en même temps l'acétone du liquide céphalo-rachidien, de l'urine et du sang. Ils trouvent dans un cas, pour une acétonurie de 0,07 0/00, un taux d'acétone rachidien de 0,005 à 0,01 0/00. Dans un autre cas, pour 0,06 0/00 d'acétonurie, il y a 0,02 0/00 dans le liquide céphalo-rachidien. Enfin, dans un cas où ils dosent l'acétone simultanément dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, ils trouvent exactement la même quantité : 0,108 dans les deux milieux, ce qui fait dire à Bousquet et Derrien que : « chaque fois qu'il y a acétone dans le sang, il y en a dans le liquide céphalo-rachidien et probablement en quantités égales ».

C'est à propos de l'acétone que Derrien a montré le manque de lien pour une substance donnée entre sa diffusibilité et la facilité avec laquelle elle passait la barrière hémato-encéphalique. Comparant deux corps, l'un pas volatil du tout : l'urée, l'autre l'étant beaucoup : l'acétone, mais de masse moléculaire très voisine (urée = 60, acétone = 58), il montre que l'un et l'autre passent très facilement dans le liquide céphalo-rachidien où on les retrouve tous deux à un taux presque égal à celui du sang.

CHAPITRE III

Perméabilité à certains agents médicamenteux

De très nombreuses recherches ont été faites sur le passage dans le liquide céphalo-rachidien de substances variées, minérales ou organiques, soit sur l'homme, soit sur les animaux. Laissant de côté tout ce qui a trait aux iodures et au salicylate de soude, dont nous parlerons dans un chapitre spécial, nous voyons d'abord Mestrezat étudier dans sa thèse [54] le passage des bromures, des ferrocyanures, du lithium et du thallium, du bleu de méthylène. Puis L. Stern et Gautier [91] reprennent ces recherches en y ajoutant les sulfocyanures, les picrates, des colorants divers (éosine, fluorescéine, rouge neutre, etc...), des substances organiques (strychnine, morphine, atropine, etc...). L. Stern avec d'autres collaborateurs [92 à 99] étudient en second lieu les modifications de la barrière hémoméningée sous l'influence de l'urotropine, de l'alcool, de la grossesse, de la thyroïdectomie, etc... De même, Nathalie Zylberlast Zand [108, 109] recherche le passage du bleu trypan dans différents états pathologiques.

Le passage du bismuth a été nié par Olmer, Arnoux et Massot [68], puis admis par Multermilch, Delaville et Belin [61] qui le dosent. Dans une deuxième communication [62], Multermilch et son collaborateur Salomon recherchent les effets d'une méningite aseptique sur le passage du bismuth et de l'arsenic. Ils retrouvent ces deux corps en quantités notables dans le liquide céphalo-rachidien.

Enfin Dalma [17] et surtout Walter [102, 103, 104] recherchent le passage du brome.

Tous ces auteurs, Walter mis à part, recherchaient la substance administrée dans le liquide céphalo-rachidien. La plupart même la dosaient, mais aucun ne s'était préoccupé de la doser simultanément dans le sang. Cependant cela avait été fait depuis longtemps pour les substances qui s'y trouvent normalement (chapitre I) et aussi pour l'alcool, le chloroforme et l'acétone. On voyait bien qu'il fallait rapporter le chiffre d'une glycorachie à un autre chiffre qui lui servirait de base et lui donnerait une signification clinique, et on a choisi tout naturellement la glycémie. Mais il est étonnant de constater que personne n'a appliqué cette idée à l'étude du passage des substances étrangères. Et pourtant, là plus qu'ailleurs, la comparaison est intéressante. Que l'on trouve 1 gr. d'urée dans le liquide céphalo-rachidien, on se doute bien que ce n'est pas un fait normal, d'autant plus que les signes cliniques nous aident à l'interpréter. Mais que l'on trouve 0 gr. 020 d'acide salicylique, sur quoi se baser pour apprécier la valeur de la barrière hémato-encéphalique ? Sur la dose ingérée, comme le

fait La Valle [41] ? Mais alors on admet que le salicylate de soude une fois absorbé, s'équilibre dans l'économie, qu'il ne s'élimine pas, et qu'à n'importe quel moment on en trouvera la même quantité dans le liquide céphalo-rachidien. Et, même si cela était, on n'aurait qu'une idée bien vague de la perméabilité des méninges. Tout ce qu'on pourrait dire c'est que les salicylates passent mieux que les iodures puisque la plupart des auteurs donnent dans leurs expériences des taux plus élevés de salicylate que d'iodure (qui, le plus souvent, n'est pas retrouvé). Mais on ne pourrait pas émettre une opinion précise. Stern, qui a créé le terme de « barrière hémato-encéphalique », a vu qu'il existait une dépendance entre la présence d'une substance dans le liquide céphalo-rachidien et sa présence dans le sang, mais elle ne faisait pas de dosages.

Osborne [69] dose l'iodure de potassium dans le liquide céphalo-rachidien. Puis il compare les quantités obtenues à celles que d'autres auteurs indiquent pour le sang. Il ne peut donc être question d'établir un rapport entre les deux ordres de fait. Il faut remarquer d'ailleurs que son but n'est pas de faire le rapport $\frac{\text{iodures du L.C.R.}}{\text{iodures du sang}}$, mais simplement de savoir si les iodures du liquide céphalo-rachidien et ceux du sang sont à leurs concentrations maxima au même moment, et il conclut à un parallélisme entre les variations dans les deux milieux.

Campbell et Snowgrass [12] suivent dans des travaux analogues la même idée directrice, mais, pour

eux, l'iodure céphalo-rachidien atteint son maximum six ou sept heures après l'ingestion, tandis que l'iodure sanguin l'atteint beaucoup plus vite.

Walter [102 à 104], étudiant la perméabilité méningée aux bromures, administre pendant trois à cinq jours du bromure de sodium à ses sujets (0 gr. 05 à 0 gr. 06 par kilo). Le lendemain de la dernière prise il retire du liquide céphalo-rachidien et du sang et dose les bromures contenus dans les deux liquides.

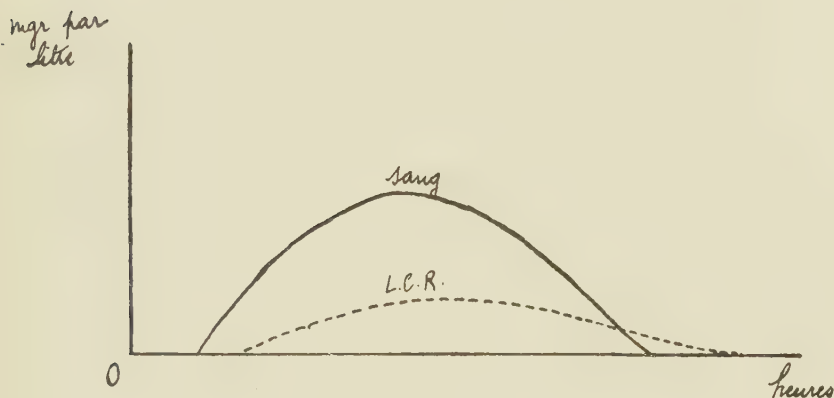
Il appelle coefficient de perméabilité méningée le chiffre obtenu en faisant le rapport $\frac{\text{bromures du sang}}{\text{bromures du L.C.R.}}$

Dans les cas normaux, ce chiffre varie de 2,90 à 3,30, avec une moyenne de 3. Il note des variations très nettes de ce rapport dans les cas pathologiques qu'il observe. Ou bien il augmente (et la perméabilité diminue) dans la paralysie générale (il revient souvent normal après impaludation), dans les psychoses symptomatiques, ou bien il diminue dans beaucoup de schizophrénies par exemple.

Dans notre travail, nous voulons étudier la perméabilité à deux substances médicamenteuses : le salicylate de soude et les iodures de potassium et de sodium.

Nous avons choisi ces médicaments parce que, même administrés à haute dose, ils ne sont pas toxiques et parce qu'on peut les déceler dans le liquide céphalo-rachidien, même s'ils n'y sont qu'en très petite quantité.

Pour chacune de ces substances nous étudierons le quotient de leur taux dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang. Mais, de plus, nous voulons observer la variation des concentrations dans les deux liquides aux différents moments de l'absorption et de l'élimination des médicaments. Nous espérons ainsi obtenir schématiquement les courbes ci-dessous :



1° Pour le sang, une courbe commençant avec le début de l'absorption, croissante, passant par un maximum et décroissante à mesure que l'élimination s'accroît.

2° Pour le liquide céphalo-rachidien, une courbe commençant après celle du sang, croissant beaucoup moins vite, atteignant un maximum bas et décroissant lentement, en n'atteignant le zéro qu'après celle du sang.

Malheureusement, on ne peut pas faire plusieurs ponctions lombaires à un même sujet dans la même journée et nos courbes perdront de leur valeur puis-

chacun de leurs points sera obtenu sur des sujets différents. Cependant, comme nous avons choisi des sujets normaux pour la grande majorité, en nous appuyant sur les travaux de Walter qui nous indiquent une assez grande fixité de la perméabilité aux bromures, nous admettrons qu'il en est de même pour les salicylates et iodures.

D'ailleurs, s'il était possible de construire toute la courbe en n'utilisant qu'un seul sujet, elle n'en serait pas meilleure, au contraire, car les ponctions lombaires répétées créant une hypersécrétion compensatrice du liquide céphalo-rachidien, nous serions, dès la deuxième ou la troisième ponction, dans des conditions artificiellement pathologiques, ou tout au moins anormales, et le taux du médicament y serait certainement très modifié.

Salicylate de soude

Travaux antérieurs relatifs au salicylate de soude

Le salicylate de soude passe facilement du sang dans le liquide céphalo-rachidien. Livon et Bernard, en 1878 [49], étudiant la diffusion de l'acide salicylique dans l'économie, le décèlent constamment dans le liquide céphalo-rachidien. Cependant Bochefontaine [10], la même année, ne le retrouve pas. De même Mestrezat [54] ne peut le mettre en évidence, mais ses conditions d'expérience étaient défectueuses. Aussi nous verrons ce qu'il faut en penser. Castaigne [14] administrant le salicylate de soude en injections sous-cutanées, conclut également qu'il ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien.

La Valle [41] étudie le passage du salicylate en administrant des doses croissantes à ses animaux. Il obtient les résultats suivants :

avec 0 gr. 05 par kg d'animal : réaction du L.C.R. tou-

		jours négative.
— 0 gr. 07	—	id.
— 0 gr. 10	—	le plus souvent négative, quelquefois traces.
— 0 gr. 15	—	toujours positive, mais légère.
— 0,25 à 0,30	—	très nette.

D'après ce tableau La Valle semble démontrer qu'il y a proportionnalité entre les doses administrées et l'apparition de l'acide salicylique dans le liquide céphalo-rachidien. Plus exactement, il montre que la réaction obtenue sur le liquide céphalo-rachidien est d'autant plus intense que la dose administrée est plus grande, car ses recherches ne sont que qualitatives.

Il semble que les doses faibles ne permettent pas le passage puisqu'il dit qu'avec 0 gr. 05 de salicylate par kilo, la réaction est toujours négative. Comme on pourrait lui objecter que sa méthode n'est pas assez sensible et que le salicylate passe quand même en petite quantité, il prétend réfuter cette objection de la manière suivante : il donne à trois chiens 0 gr. 05 de salicylate par kilo, recueille les trois liquides céphalo-rachidiens, les mélange et réduit leur volume total à 1/3. Il tient alors le raisonnement suivant : « Etant donné trois chiens, et en opérant sur tout le liquide, on peut considérer que *l'on ne traite qu'un seul chien avec une dose triple...* » *c'est-à-dire ayant pris 0 gr. 15 par kilo.* Or, avec 0 gr. 15 par kilo il a toujours une réaction positive et dans la présente expérience il ne trouve rien. Il en conclut que le salicylate ne passe pas quand il est administré à la dose de 0 gr. 05 par kilo. Il en tire également une autre déduction très curieuse, c'est que « l'on peut considérer comme coïncidant mathématiquement les limites de la perméabilité et les limites de sensibilité de la réaction ».

Tout ce raisonnement semble faux. Il a concentré

son liquide céphalo-rachidien et amené à une proportion triple le salicylate qui y est contenu. Mais pour conclure que cela revient au liquide céphalo-rachidien d'un chien ayant pris une dose triple il aurait fallu qu'il démontrât auparavant, par des recherches quantitatives, que les taux sont proportionnels aux quantités ingérées. Il a toujours, quoi qu'il dise, le liquide céphalo-rachidien de trois chiens ayant reçu 0 gr. 05 par kilo, car si, au total, il a administré une dose triple de salicylate, il y avait un poids triple de chien pour la recevoir.

D'ailleurs, en cherchant à prouver la proportionnalité entre le taux céphalo-rachidien et la dose ingérée, il aurait fort risqué de démontrer le contraire. En effet, si nous considérons ce qui se passe pour l'alcool, et il nous est permis de comparer alcool et salicylate à ce point de vue, puisque Derrien a montré que le passage d'un corps dans le liquide céphalo-rachidien était indépendant de sa volatilité [20], nous voyons que (Lenoble et Daniel [42]) l'alcool ne passe dans le liquide céphalo-rachidien que lorsque la quantité ingérée est assez forte, qu'il s'y trouve d'abord en quantité insignifiante et que, pour une très faible augmentation de la quantité ingérée à partir de ce seuil, le taux céphalo-rachidien augmente très rapidement. Nous pouvons supposer qu'il en est de même pour le salicylate et que, administré à petite dose, il en passe dans le liquide céphalo-rachidien une quantité si infime qu'on ne saurait la déceler. Donc, contrairement à l'opinion de La Valle, les limites de per-

méabilité et de sensibilité de la réaction ne nous semblent pas devoir coïncider « mathématiquement ».

Deux autres critiques peuvent lui être adressées : d'abord il effectue ses recherches sur 2 cc. de *L. C. R.*, volume nettement insuffisant pour déceler les petites quantités de salicylate. Nous le prouverons plus loin : avec 6 gr. de salicylate chez des hommes de poids moyen (environ 65 kilos), soit 0 gr. 10 par kilo, nous avons une réaction constamment positive, et même nos dosages prouvent que cette dose suffit à déterminer le passage d'une quantité relativement importante de salicylate dans le liquide céphalo-rachidien.

Ensuite, à quel moment prélève-t-il son liquide céphalo-rachidien ? La concentration en salicylate varie avec le temps et peut-être le recueille-t-il trop tôt ou trop tard.

Recherches personnelles

Les sujets sur lesquels nous avons expérimenté sont des malades du service de Neurologie et du service de Dermatologie de l'hôpital Desgenettes. Pour le premier groupe, nous avons pris soin de ne choisir que les malades exempts de manifestations méningées, syphilitiques en particulier. Nous nous guidions pour cela, à la fois sur l'examen clinique et sur l'examen du sang (Bordet-Wassermann négatif) et surtout du liquide céphalo-rachidien (albumine normale, 1 à 2 lymphocytes par millimètre cube, Bordet-Wassermann

et benjoin colloïdal négatifs). Pour le second groupe, ceux du service de Dermatologie, nous avons pris des malades atteints d'affections non spécifiques et dont les réactions sérologiques étaient normales.

Nous avons donné à nos sujets la potion :

Salicylate de soude	6 gr.
Sirop d'écorce d'orange amère..	30 gr.
Eau	q. s. p. 120 cc.

Un petit détail qui a son importance est le suivant : la potion a un goût désagréable et au début de nos recherches, les sujets la buvaient plus ou moins bien, d'où des résultats discordants. Nous avons donc pris l'habitude de surveiller nous-même l'ingestion et ce n'est qu'à partir de ce moment que nous avons tenu compte des résultats.

Puis d'heure en heure, nous avons fait à nos différents sujets une ponction lombaire et une prise de sang. Il faut avoir soin de retirer suffisamment de liquide pour obtenir des dosages précis. Pour le liquide céphalo-rachidien il faut au moins 10 cc. ; pour le sang, près de 20 cc.

DOSAGE DE L'ACIDE SALICYLIQUE.

M. Bérnard a eu l'amabilité d'exposer lui-même la technique qu'il a employée dans les dosages d'acide salicylique.

La technique suivie est celle préconisée par Herissey. (*C. R. Soc. biol.* 1922, t. LXXXVII, p. 333).

On introduit dans une fiole de verre d'environ 125 cc. bouchant au liège, 5 cc. de sérum auquel on ajoute 2 cc. 5 d'eau distillée et 0 cc. 5 d'une solution contenant 1 pour 5 d'acide sulfurique. Après addition de 40 cc. d'éther officinal, on agite fortement pendant environ 1 minute ; on laisse reposer quelques instants, puis on ajoute de nouveau 2 cc. de la solution d'acide précédemment employée qu'on mélange au contenu du flacon par quelques mouvements très doux de renversement.

On décante alors 30 cc. de cette solution qu'on agite dans un erlenmeyer avec 2 ou 3 grammes de sulfate de soude anhydre. Puis on décante la totalité de l'éther, sans entraîner le sulfate de soude, dans un becher assez haut pour que l'éther ne puisse s'échapper par capillarité. On ajoute 2 à 3 cc. d'eau et on laisse l'éther s'évaporer à la température ordinaire, ce qui demande environ une dizaine d'heures.

A l'aide d'un agitateur muni d'une bague de caoutchouc, on délaye soigneusement dans l'eau résiduelle tout ce que l'éther a laissé par évaporation sur les parois du becher et on ajoute 1 goutte de perchlorure de fer officinal dilué au 1/10°. Une coloration violette apparaît. On amène le volume final à 5 cc. par lavage du becher et on compare au colorimètre la teinte ainsi obtenue avec celle que donne une solution témoin de salicylate de soude traitée exactement de la même façon.

Les résultats sont exprimés en salicylate de soude.

Pour le liquide céphalo-rachidien, nous sommes partis de prises d'essai de 10 cc. Dans ce cas, on dilue avec 5 c. d'eau distillée et on ajoute la première fois 0 cc. 5, la deuxième fois 4 cc. 5 d'acide sulfurique au 1/5°. La suite du dosage se fait comme pour le sérum sanguin.

RÉSULTATS :

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus :

	Intervalle entre ingestion et prélèvements	Taux en milligr. par litre		Rapport L. C. R. sang
		de L. C. R.	de sang	
Obs. I	1 h.	0	290	
— II	2 h.	traces	374	
— III	3 h.	28.8	321	1/11
— IV	4 h.	30	310	1/10
— V	5 h.	32	310	1/10
— VI	6 h.	37	308	1/8
— VII	7 h.	46	266	1/6
— VIII	8 h.	52	222	1/4
— IX	9 h.	34	155	1/5
— X	10 h.	28		
— XI	11 h.	20	122	1/6
— XII	12 h.	20	100	1/5
— XIII	14 h.	16	88	1/6
— XIV	16 h.	10	74	1/7
— XV	18 h.	8	45	1/6
— XVI	20 h.	10	50	1/5
— XVII	24 h.	traces	30	
— XVIII	26 h.	0	30	
— XIX	28 h.		10	
— XX	30 h.		5	
— XXI	32 h.		traces	
— XXII	34 h.		0	

Nous pouvons tracer des courbes qui montreront, mieux que le tableau, les variations du salicylate sanguin et céphalo-rachidien.

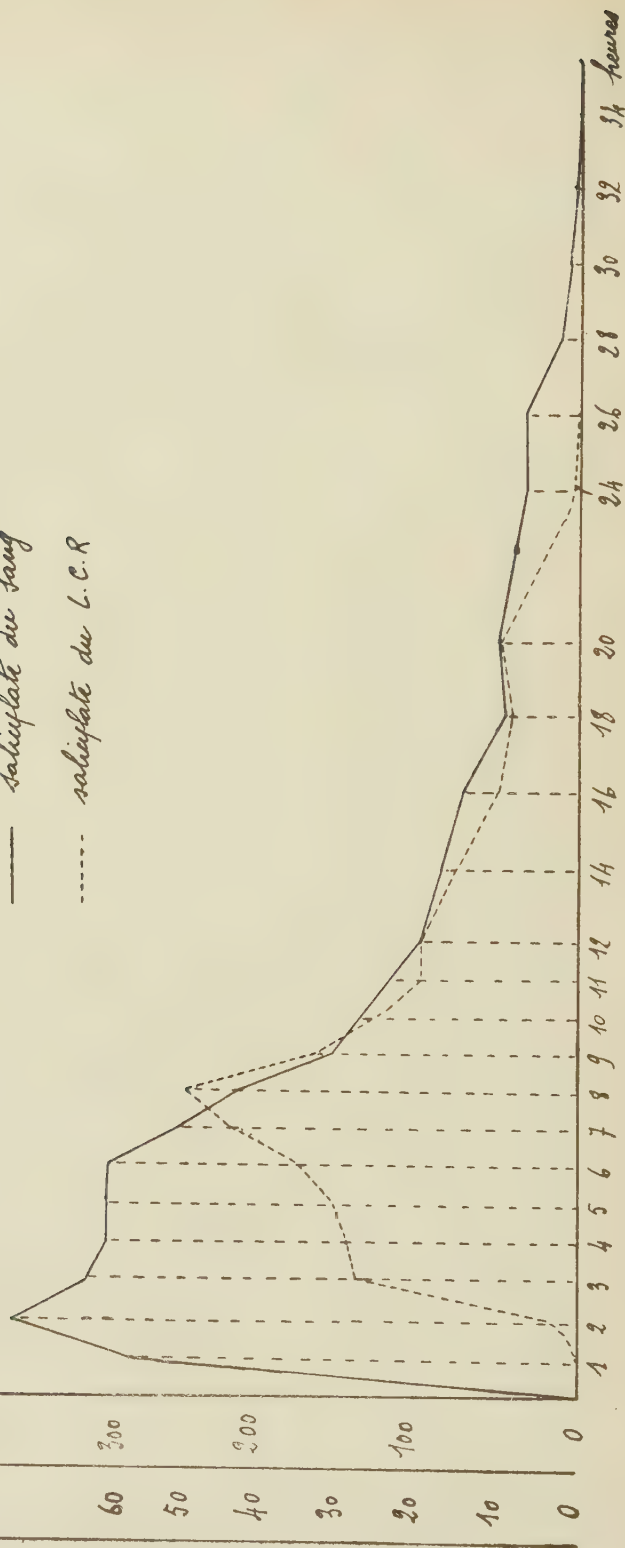
Par suite du taux beaucoup plus faible du salicylate dans le liquide céphalo-rachidien, nous avons établi les concentrations sur une échelle différente pour les deux milieux afin de faciliter la lecture et de mettre mieux en évidence les différences entre les deux courbes.

Taux en milligrammes
 par litre

de L.C.R. de sang
 400
 300
 200
 100
 0

——— salicylate de sang

- - - - salicylate de L.C.R.



Etudions d'abord la courbe sanguine. Elle monte très rapidement pour atteindre son maximum en 2 heures. De 2 à 3 heures, une courte descente s'amorce, et de 3 à 6 heures, un plateau. Puis l'élimination se fait lentement, régulièrement, jusqu'à 34 heures où le salicylate sanguin paraît être évacué en totalité.

Pour le liquide céphalo-rachidien, nous voyons tout d'abord que sa courbe ne suit pas parallèlement celle du sang. Elle monte très rapidement jusqu'à 3 h. et là, présente une inflexion ; elle continue à monter plus lentement jusqu'à 8 heures pour redescendre ensuite progressivement et se terminer à zéro à 26 heures.

Pourquoi cette modification nette (plateau légèrement ascendant) de la courbe du liquide céphalo-rachidien à partir de 3 heures ? L'explication est facile si l'on fait dépendre, comme il est logique, la courbe céphalo-rachidienne de la courbe sanguine. L'arrivée brusque d'une forte teneur de salicylate dans le sang produit un passage abondant de cette substance dans le liquide céphalo-rachidien de 2 à 3 heures. Il semble qu'il se soit produit alors une sorte d'équilibre avec le sang, ou tout au moins que, le déséquilibre étant comblé en grande partie, le passage du salicylate du sang dans le liquide céphalo-rachidien se ralentit beaucoup. Si le sang commençait à ce moment une élimination rapide du médicament, il est probable que le taux atteint dans le liquide céphalo-rachidien, après s'être maintenu quelque temps en plateau, s'abaisserait bientôt. Mais la persistance du salicylate san-

guin va agir de deux façons : d'abord en empêchant le salicylate céphalo-rachidien de s'éliminer, ensuite, en forçant la barrière hémoméningée à laisser passer encore un peu de salicylate, si bien que nous voyons la courbe monter lentement jusqu'à 8 heures, alors même que le salicylémie diminue à partir de 6 heures. A 8 heures, le liquide céphalo-rachidien commence enfin à éliminer son salicylate.

Quelques rapports $\frac{\text{salicylate du LCR}}{\text{salicylate du sang}}$ sont intéressants à étudier. Au bout de 3 heures, c'est-à-dire au moment de l'inflexion de la courbe céphalo-rachidienne, ce rapport est $\frac{28,8}{321}$ soit $\frac{1}{11}$ environ. Il croît

peu à peu pour atteindre $\frac{37}{308} = \frac{1}{8}$ environ à 6 heures,

à la fin du plateau sanguin. Il augmente plus vite ensuite puisque la salicylémie diminue : à 8 heures, il

est de $\frac{52}{222} = \frac{1}{4}$ à peu près ; puis il diminue, indi-

quant ainsi que le liquide céphalo-rachidien se débarrasse de son salicylate proportionnellement plus vite que le sang à ce moment-là : à 12 heures, on le

trouve de $\frac{20}{100} = \frac{1}{5}$

Notons une chose intéressante. C'est que le rapport augmente lorsque la salicylémie reste fixe. Jusqu'à quelle limite irait cette augmentation si le salicylate sanguin pouvait se maintenir au même taux plus longtemps ? C'est dans le but de nous renseigner

sur ce point que nous avons prélevé du liquide céphalo-rachidien et du sang sur un sujet atteint de rhumatisme articulaire aigu et traité par 12 grammes de salicylate de soude pro die. Les résultats furent les suivants :

Obs. XXIII. — Dans le liquide céphalo-rachidien : 18 mgr. 5 par litre. Dans le sang : 55 mgr. 5 par litre. Rapport : 1/3.

Il est probable que ce chiffre de $\frac{1}{3}$ représente le maximum que puisse atteindre le rapport $\frac{\text{salicylate du LCR}}{\text{salicylate du sang}}$. Les deux milieux doivent alors être arrivés à un équilibre stable qui persisterait tant que le salicylate sanguin se maintiendrait constant.

Il faut remarquer que ce rapport $\frac{1}{3}$ est le même que celui obtenu par Walter pour le bromure de sodium (102 à 104).

Mais, dans toutes ces expériences, il existe un point faible que nous reconnaissons bien volontiers. C'est que, pour construire notre courbe, nous n'avons qu'une observation par point, et de même, nous n'avons expérimenté que sur un rhumatisant. La valeur de nos résultats aurait été plus grande si nous avions pris pour chaque point plusieurs sujets, en faisant la moyenne des résultats obtenus. Mais cela nécessitait un nombre de malades bien supérieur à celui dont nous pouvions disposer. Le triage que nous étions obligé de faire nous limitait les sujets et il nous a

été tout juste possible d'en avoir un nombre suffisant pour faire nos recherches d'heure en heure et même en dernier lieu, toutes les deux heures seulement.

Nous n'estimons pas cependant qu'une grosse erreur ait pu se glisser dans nos tableaux et modifier ainsi l'aspect des courbes. A moins d'admettre que tous nos résultats sont faux, ce qui est peu probable, il faut songer qu'une erreur aurait détruit la forme générale des courbes. Un point trop haut ou trop bas aurait produit une irrégularité inexplicable logiquement. Ce n'est pas le cas.

Pour l'observation XXIII ayant trait au rhumatisant régulièrement traité par le salicylate, nous aurions pu avoir d'autres cas analogues. Mais il est bien délicat de faire une ponction lombaire et une prise de sang à un malade fébrile, très fatigué et qui souffre beaucoup. Celui de l'observation XXIII avait un rhumatisme assez bénin et c'est parce qu'il était en état de supporter nos prélèvements que nous nous sommes permis de les lui faire.

Iodures de potassium et de sodium

Travaux antérieurs relatifs aux iodures

Si pour le salicylate la question de perméabilité a été admise rapidement, il n'en est pas de même pour les iodures, puisque tous les auteurs ne sont pas encore d'accord sur ce point.

a) Certains auteurs sont d'avis que jamais l'iodure de potassium, le plus utilisé pour leurs recherches, ne traverse la barrière hémato-encéphalique. Citons:

Sicard [86] qui, dans sa thèse, considère l'enveloppe arachnoïdo-pie-mérienne comme une membrane toute différente des autres séreuses, et le liquide céphalo-rachidien comme un liquide tout à fait à part. Comme preuve, il donne l'observation de chiens auxquels il administre de l'iodure à haute dose et dans le liquide céphalo-rachidien desquels on ne retrouve pas trace d'iode, alors qu'on en trouve abondamment dans les autres humeurs. Il fait la même remarque pour des paralytiques généraux et des tabétiques traités par 10 à 12 grammes d'iodure par jour.

Léri [44], qui rapporte le cas de deux malades atteints de méningite tuberculeuse et à qui il a administré 2 grammes d'iodure de potassium. La ponction lombaire faite, pour l'un 1/4 d'heure, et pour l'autre 48 heures après l'ingestion, a donné des liquides dans lesquels il n'a décélé aucune trace d'iode. On peut faire deux objections. D'abord la dose employée est trop faible; ensuite les prélèvements de liquide céphalo-

rachidien sont effectués soit au moment où il n'y a pas d'iodure, puisque 1/4 d'heure après l'ingestion ce corps n'a pas encore pénétré dans le liquide céphalo-rachidien, soit trop tard, car 48 heures après il est éliminé depuis longtemps.

La Valle [41] qui, introduisant chez l'animal le médicament par les voies gastrique, sous-cutanée, intra-péritonéale ou intra-veineuse, ne le retrouve jamais dans le liquide céphalo-rachidien.

Des faits analogues sont enregistrés par L. Stern et Gautier [91].

A cette première série de recherches négatives, il faut ajouter celle des auteurs suivants qui le retrouvent mais seulement dans certains cas pathologiques. Ce sont :

Widal, Sicard et Monod, en 1900 [106], qui le décèlent par la réaction à l'empois d'amidon dans une méningite tuberculeuse (5 gr. d'iodure la veille).

Un peu plus tard, et à ce même propos, Sicard [87] conclut que la présence d'iodure dans le liquide céphalo-rachidien indique toujours une réaction méningée.

Castaigne [14] qui en caractérise dans le liquide céphalo-rachidien au cours d'une urémie nerveuse ; Cruchet [16], au cours d'une méningite cérébro-spinale.

Mais tous ces auteurs n'ont effectué que des recherches qualitatives.

Enfin, il convient de dire que des chercheurs ont retrouvé l'iodure de potassium chez des individus normaux ;

D'abord Magendie [52], dont les observations ne peuvent être retenues car, d'après W. Mestrezat, la technique utilisée n'était pas rigoureuse ; puis Achard et Ribot en 1909 [1], qui indiquent les causes des échecs des chercheurs antérieurs à eux : quantité de liquide céphalo-rachidien insuffisante, procédé pas assez sensible ou mal appliqué, dose administrée insuffisante ; enfin Osborne [69], qui trouve jusqu'à 0 gr. 40 d'iodure par litre de liquide céphalo-rachidien en faisant ingérer ou en injectant des doses massives (40 gr. d'iodure de sodium intra-veineux). Avec des doses moindres, Campbell et Snowgrass [12] le décèlent régulièrement.

Que faut-il penser de ces opinions contradictoires ? Nous connaissons déjà, par Achard et Ribot, les raisons pour lesquelles la plupart des auteurs ne retrouvent pas d'iodure dans le liquide céphalo-rachidien. Lina Stern, par exemple, expérimente sur les animaux petits : chats, chiens, lapins, cobayes, qui ne peuvent lui donner qu'une quantité insuffisante de liquide, d'autant plus que, souvent elle utilise ces animaux nouveau-nés. En outre, la méthode de dosage est incorrecte puisqu'elle néglige, avant de calciner le liquide céphalo-rachidien, d'y ajouter un peu de potasse pour fixer l'iode et éviter qu'il ne disparaisse sous l'influence de la chaleur.

On comprendra sans peine que nous ne suivions pas le mode d'expérimentation d'Osborne. Il utilise surtout la voie endoveineuse pour l'administration du médicament et nous n'emploierons que la voie buccale, plus simple, plus courante, plus commode et la

mieux acceptée par le malade — fait d'autant plus intéressant que tous nos malades étaient des volontaires.

D'autre part, Osborne emploie des doses variables, mais en général, très élevées, 10 à 20 gr. par jour, pendant plusieurs jours, et va même jusqu'à 40 gr. Nous ne savons pas jusqu'à quel point ces quantités sont inoffensives et nous pensons qu'il n'est peut-être pas très humain de répéter ces expériences dans les mêmes conditions.

Recherches personnelles avec l'iodure de potassium

En somme, l'on voit d'après ce qui précède, que peu d'auteurs admettent le passage dans le liquide céphalo-rachidien de l'iode des iodures. Cette opinion n'est pas devenue classique, car c'est l'opinion inverse qui prédomine et semble admise par la plupart de ceux qui, n'ayant fait aucune expérience à ce sujet, n'en sont pas moins des propagandistes de cette erreur. Aussi, dans un premier temps expérimental, nous avons voulu vérifier le bien ou le mal fondé de cette donnée. Nous avons pour cela considéré les deux cas suivants :

1° Etant donné un malade, syphilitique tertiaire, dont les méninges, par conséquent, peuvent être atteintes par le tréponème, traité par l'iodure de potassium aux doses habituelles, trouvera-t-on dans son liquide céphalo-rachidien une partie de l'iodure ingéré ?

2° Etant donné un sujet à méninges saines, l'iodure étant administré à des doses variables, et les prélèvements de liquide céphalo-rachidien et de sang étant faits un nombre d'heures variable après l'ingestion, est-ce que ces deux milieux contiendront l'un et l'autre de l'iodure, et à quel taux ?

DOSAGE DE L'IODE DANS LE SÉRUM SANGUIN ET DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN :

M. Bérnard a bien voulu exposer lui-même la technique du dosage de l'iode :

La technique suivie est, dans ses grandes lignes, celle préconisée par A. Gautier (*C. R. de l'Académie des Sciences* 1899, t. CXXVIII, p. 645) et par Bourcet (*C. R. de l'Académie des Sciences* 1899, t. CXXVIII, p. 1120) pour la recherche de petites quantités d'iode dans les matières organiques.

Le sérum ou le liquide céphalo-rachidien est évaporé à siccité au bain-marie dans un creuset de porcelaine avec une pastille de potasse très pure et pesant environ dix centigrammes.

La masse sèche est incinérée avec précaution, sans aller jusqu'à fusion. On laisse refroidir la masse charbonneuse et on l'épuise par 45 cc. d'eau environ. Un petit agitateur permet de gratter les parois du creuset et de faire passer toute la substance solide dans un ballon jaugé. L'eau des derniers lavages n'est plus sensiblement alcaline. On complète à 50 cc. avec de l'eau distillée. On filtre sur un filtre plissé et on prélève à la pipette 45 cc. du filtrat qu'on réduit à 3 ou 4 cc. par évaporation au bain-marie. On fait passer ce liquide dans un tube à centrifuger dont le tiers inférieur est constitué par un tube calibré de quelques millimètres de diamètre. On lave le

becher où s'est fait l'évaporation avec 3 ou 4 cc. d'eau en 3 fois de façon à obtenir un volume final de 7 à 8 cc. On ajoute alors à cette liqueur 0,5 cc. de sulfure de carbone rectifié ; puis on la sature avec de l'acide sulfurique au 1/5 en inclinant le tube pour éviter les projections. On le refroidit au besoin dans un courant d'eau froide. Puis on ajoute quelques gouttes de nitrite de soude au 1/20. On bouche le tube et on l'agite bien.

Tout l'iode est ainsi déplacé et recueilli par le sulfure de carbone qui se colore en rose violacé. On compare, sous une même épaisseur et un même volume, cette coloration avec celle obtenue en traitant de même une gamme de liqueurs d'iodure de potassium titrées. On conclut de cette comparaison à la quantité d'iode cherchée.

Nos résultats sont exprimés en iodure de potassium.

I. — Voici deux malades répondant à la première catégorie :

Obs. XXIV. — Paralyse du moteur oculaire commun gauche par méningite spécifique de la base. Ce malade prenait chaque jour 3 gr. d'iodure de potassium. La ponction lombaire et la prise de sang sont faites à 10 heures du matin.

Résultats : dans le liquide céphalo-rachidien, pas d'iodure ; dans le sang : 34 mgr. 5 d'iodure par litre.

Obs. XXV. — Crises d'épilepsie. Bordet-Wassermann positif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Ce malade prend au cours de son traitement 4 gr. d'iodure par jour.

La ponction lombaire est faite le 4^e jour du début de cette thérapeutique à 4 heures du soir.

Résultat : pas d'iodure.

Dans ce cas, la recherche de l'iodure n'a pas été faite dans le sang.

Avant de conclure de ces deux résultats négatifs, que l'iodure ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien, essayons de rechercher les causes qui, dans ces cas particuliers, auraient pu nous empêcher de le déceler :

Ingestion du médicament ? Bien que n'étant pas présent à tous moments pour vérifier si nos deux malades prenaient bien leur iodure, nous croyons pouvoir assurer qu'ils ne le jetaient pas, ne fournirait-on comme preuve que le taux de 34 mgr. 5 par litre de sang noté dans l'observation XXV.

Mais, à quel moment l'ont-ils pris ? On peut penser, en effet, que dans l'observation XXIV, le malade n'en avait pas pris depuis la veille. Ainsi, l'iodure qui avait pu pénétrer dans le liquide céphalo-rachidien se serait éliminé depuis ce temps. Ce facteur joue certainement un rôle, mais, sans doute, n'est-il pas seul en cause, sans quoi, nous aurions pu déceler de l'iodure dans le liquide céphalo-rachidien du malade de l'observation XXV.

L'atteinte des méninges par la syphilis diminuerait-elle la perméabilité hémoméningée ? Cela est très possible dans les deux cas étudiés. Nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser à propos du malade de l'observation XXV chez qui nous avons fait une autre recherche d'iodure céphalo-rachidien suivant un mode d'expérimentation différent.

Faut-il incriminer la dose ingérée et la façon de la prendre ? Nous pensons que c'est là le point important. Un malade qui prend 3 gr. d'iodure pro die, par prises plus ou moins espacées et irrégulières, a dans son sérum sanguin un taux d'iodure peut-être assez

stable, mais certainement peu élevé. On peut alors émettre deux hypothèses : ou bien la barrière hémoméningée résiste à cet iodure trop dilué et ne le laisse pas pénétrer dans le liquide céphalo-rachidien, ou bien il passe, mais en si petite quantité que les réactions chimiques ne parviennent pas à le déceler. La même question se posait à propos du salicylate de soude (La Valle).

II. — Dans nos recherches sur l'homme sain, nous avons utilisé les mêmes catégories de sujets que pour le salicylate de soude. Nous avons toujours éliminé soigneusement tous ceux qui étaient susceptibles de présenter une atteinte méningée quelconque et d'avoir ainsi une perméabilité hémoméningée modifiée. Dans un cas cependant (Obs. XXXV), nous avons choisi un syphilitique, celui de l'observation XXV, pour nous rendre compte, après un résultat négatif, si, avec notre nouveau mode d'expérimentation, nous trouverions de l'iode céphalo-rachidien.

La, encore plus que pour le salicylate, il faut surveiller la prise de la potion. Son goût est plus désagréable et bien souvent le malade la jette après la première gorgée. C'est vraisemblablement à cela qu'est due, en grande partie, la discordance de nos premiers résultats.

Nous avons administré par la bouche une quantité d'iodure de potassium variant de 3 à 6 gr., sous forme de potion :

Iodure de potassium.....	3 à 6 gr.
Sirop d'écorce d'orange amère....	30 gr.
Eau	q. s. p. 120 cc

en deux prises égales, à une heure d'intervalle.

Puis, nous avons prélevé le liquide céphalo-rachidien et le sang de 3 à 6 heures après la première prise.

Voici la première série de résultats. Ce sont ceux obtenus dans les premiers temps de nos recherches, lorsque nous ne surveillons pas nos malades au moment où ils buvaient leur potion.

	Dose ingérée	Intervalle entre ingestion et prélèvements	Taux d'iodure par litre de	
			L. C. R.	sang
Obs. XXVI	3 gr.	3 h.	0	95
— XXVII	3 gr.	3 h. 1/2	1	95
— XXVIII	4 gr.	4 h.	10	214
— XXIX	4 gr.	4 h.	0	187
— XXX	4 gr.	4 h.	0	0
— XXXI	4 gr.	5 h.	2,3	187
— XXXII	4 gr.	6 h.	0	0

Sur 7 examens de liquide céphalo-rachidien, nous avons 4 résultats négatifs et les 3 résultats positifs nous donnent des chiffres très différents : 1 ; 2,3 et 10. Vraiment, cela s'accorde bien avec l'opinion de Mestrezat [53] : « Ce caractère capricieux que rien ne saurait expliquer (dose insuffisante, mauvais réactifs) lui enlève toute signification clinique. » Devons-nous également admettre ce « caractère capricieux » ? Il est impossible, en effet, de l'expliquer si l'on considère uniquement le liquide céphalo-rachidien. Mais les renseignements que nous obtenons de l'examen simultané du sang nous en facilite l'interprétation. Les sujets de l'observation XXX et XXXII n'ont certainement pas pris leur potion sans quoi nous aurions caractérisé de l'iodure sanguin. D'autre part, dans l'observation XXIX, pour un résultat négatif dans le liquide céphalo-rachidien, nous notons 187 mgr d'io-

dure par litre de sang. Là, le sujet a incontestablement bu sa potion, mais peut être l'a-t-il bu trop tard pour que le liquide céphalo-rachidien ait le temps de recevoir le médicament. Quant à l'observation XXVI, il est certain que l'iodure n'a pas eu le temps de passer dans le liquide céphalo-rachidien car 1/2 heure plus tard, avec la même dose administrée et pour le même taux sanguin, nous en avons 1 mgr. par litre de liquide céphalo-rachidien, soit la quantité limite que nous pouvons doser.

Le taux exceptionnellement élevé que nous avons obtenu dans l'observation XXVIII est facilement explicable. Lors de la ponction lombaire, nous avons laissé tomber une goutte de sang dans le liquide céphalo-rachidien que nous recueillions. La teneur élevée du sang en iodure a suffi à nous donner ce résultat aberrant.

Devant ces résultats si différents, nous avons pris pour principe de surveiller nous-même la prise de la potion. Nous allions ainsi vérifier si l'irrégularité du passage de l'iodure provenait bien de l'ingestion irrégulière du médicament, ou si, vraiment, la barrière hémoméningée présentait de telles variations individuelles. Nous avons obtenu une nouvelle série de 4 observations que voici :

	Dose ingérée	Intervalle entre ingestion et prélèvement des liquides	Taux par litre		Rapport
			L. C. R.	sang	L. C. R. sang
Obs. XXXIII	6 gr.	4 h.	2,3	114	1/50
— XXXIV	6 gr.	4 h. 1/2	4	200	1/50
— XXXV	6 gr.	5 h.	2,6	78,1	1/30
— XXXVI	6 gr.	5 h. 1/2	2,7	127	1/47

Nous avons, dans ces recherches, augmenté la dose ingérée dans le but de donner plus de précision relative à nos dosages. Alors qu'auparavant, dans des conditions d'expérimentation moins rigoureuses, nous avons obtenu des résultats différents pour chaque sujet, ne pouvant ainsi tirer aucune conclusion nette, même d'ordre purement qualitatif, ici nous obtenons des données précises tant quantitatives que qualitatives.

D'abord, un premier fait : *l'iodure passe régulièrement dans le liquide céphalo-rachidien*. On peut objecter que 4 cas sont insuffisants pour le démontrer et que nous avons eu affaire à 4 sujets dont les méninges étaient particulièrement perméables. Nous pensons cependant qu'il est inutile de répéter ces recherches sur un plus grand nombre de cas, puisque dans le chapitre suivant nous apportons, avec une étude plus complète sur l'absorption et l'élimination de l'iode par le sang et le liquide céphalo-rachidien, des observations qui, comme les précédentes, montrent la présence régulière de l'iode des iodures dans le liquide céphalo-rachidien.

Nous avons établi ensuite le rapport :

$$\frac{\text{iodure du L.C.R.}}{\text{iodure du sang}}$$

pour voir si les différents sujets sur lesquels nous avons expérimenté présentaient une grande différence de la perméabilité de leurs méninges. Nous obtenons : 2 fois $1/50^{\circ}$, 1 fois $1/47^{\circ}$ et 1 fois $1/30^{\circ}$; et la

moyenne de ces 4 rapports est $\frac{11.6}{591.1} = \frac{1}{45}$ environ.

Il y a donc, semble-t-il, une assez grande fixité dans le quotient de perméabilité méningée. A part l'observation XXXV, dans laquelle les méninges ont laissé passer une proportion relativement plus grande d'iode, les 3 autres cas nous donnent des chiffres de $1/50^{\circ}$ environ.

Par conséquent, on peut dire que *le taux d'iodure céphalo-rachidien dépend du taux d'iodure sanguin*. Tous les deux se maintiennent dans un rapport variant peu et dont la moyenne est environ de $1/45^{\circ}$, cela tout au moins au moment où nous avons fait les prélèvements, c'est-à-dire de 4 à 5 h. $1/2$ après l'ingestion de la potion iodurée (1).

Recherches avec l'iodure de sodium

Nous avons donc établi un fait, c'est que l'iodure de potassium passe dans le liquide céphalo-rachidien. Dans un deuxième temps expérimental, nous avons voulu répéter, pour l'iodure, l'idée suivie pour le salicylate de soude, c'est-à-dire étudier les variations des concentrations sanguine et céphalo-rachidienne aux différents moments qui suivent l'ingestion du médicament.

(1) Il est à remarquer qu'au cours des 13 observations où nous avons utilisé l'iodure de potassium, nous n'avons jamais noté le moindre accident iodique, coryza en particulier.

Nous avons substitué l'iodure de sodium à l'iodure de potassium pour ces recherches, parce que, dit-on, il est moins toxique (?). Nous le donnions toujours sous la même forme :

Iodure de sodium 6 gr.

Sirop d'écorce d'orange amère.... 30 gr.

Eau q. s. p. 120 cc.

et nous faisons prendre la potion en une seule fois à nos sujets.

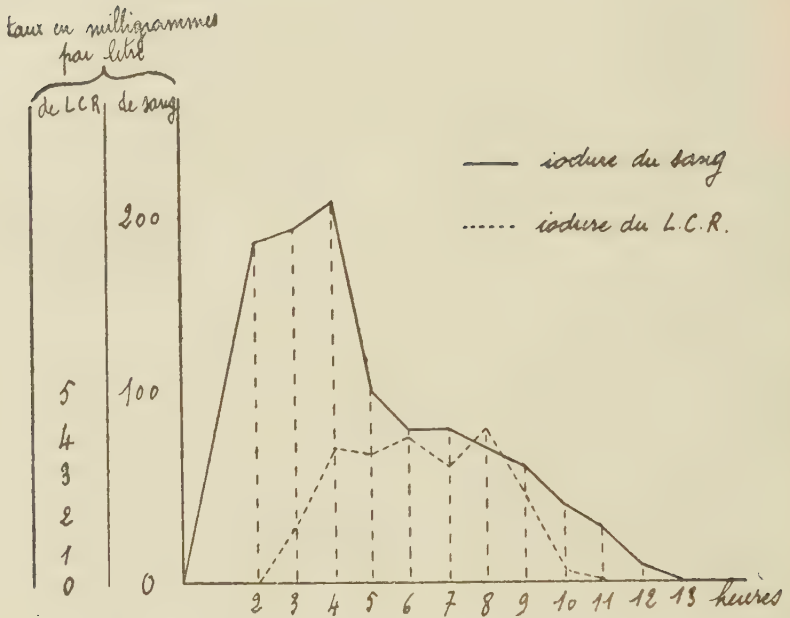
La méthode de dosage est toujours la même que pour l'iodure de potassium.

RÉSULTATS :

On peut résumer les résultats obtenus dans le tableau suivant :

	Intervalle entre ingestion et prélèvements	Taux par litre		Rapport L. C. R. sang
		dans le L. C. R.	dans le sang	
Observ. :				
XXXVII	2 h.			
XXXVIII	3 h.	1,4	186	1/133
XXXIX	4 h.	3,52	200	1/57
XL	5 h.	3,33	100	1/30
XLI	6 h.	3,75	80	1/21
XLII	7 h.	3	80	1/23
XLIII	8 h.	4		
XLIV	9 h.	2,3	60	1/26
XLV	10 h.	traces	40	
XLVI	11 h.	traces	26	
XLVII	12 h.	0	10	
XLVIII	13 h.		0	

En portant en abscisse les temps séparant l'administration du médicament des prélèvements du sang et du liquide céphalo-rachidien, et en ordonnée les quantités d'iodure trouvées dans les deux milieux, on obtient les courbes suivantes :



Ces résultats nous montrent que les taux d'iode ne varient pas parallèlement dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Le rapport :

$$\frac{\text{iodure du sang à 9 heures}}{\text{iodure du sang à 4 heures}} = 0.3$$

tandis que le rapport :

$$\frac{\text{iodure du L.C.R. à 9 heures}}{\text{iodure du L.C.R. à 4 heures}} = 0.65$$

Le sang élimine donc son iode beaucoup plus vite que le liquide céphalo-rachidien, puisqu'en 5 heures, il en perd 70 %. Le liquide céphalo-rachidien, au contraire, n'en abandonne que 35 %.

L'examen des courbes nous donne des renseignements encore plus précis sur les variations des iodures sanguin et céphalo-rachidien : pour le sang, le maximum se trouve de 3 à 4 heures après l'ingestion. Puis une élimination très rapide, une chute brusque de concentration, lui fait suite. Ensuite, l'élimination continue, mais plus lentement et régulièrement, jusqu'à 13 heures où le sang paraît définitivement débarrassé d'iodure.

Dans le liquide céphalo-rachidien, l'ascension est plus lente que dans le sang. Elle n'atteint son maximum que 4 heures après. Ensuite, au lieu d'une chute brusque, nous observons un plateau régulier, aux erreurs de dosage près, de 4 heures à 8 heures. C'est seulement à ce moment que l'élimination commence, 4 heures après le début de celle du sang.

Quant au rapport $\frac{\text{iodure du L. C. R.}}{\text{iodure du sang}}$, nous voyons qu'il augmente peu à peu de 3 heures (1/133) à 6 heures (1/21) pour décroître ensuite du fait de l'élimination. Il serait intéressant de répéter ici la recherche faite pour le salicylate de soude, c'est-à-dire de chercher quelle limite atteint cette augmentation lorsque l'iodure, grâce à des administrations répétées, peut être considéré comme en équilibre dans l'organisme. Plusieurs raisons s'opposent à cette recherche.

D'abord, les sujets qui sont régulièrement au traitement ioduré ne prennent guère plus de 4 grammes d'iodure de potassium par jour et nous avons vu que

le taux sanguin obtenu par l'administration de cette dose était incapable de forcer la barrière hémoméningée. D'autre part, ces malades sont des syphilitiques tertiaires et le rapport que nous obtiendrions ne pourrait s'appliquer au cas de l'homme normal.

Quant à donner à un sujet sain une quantité suffisante d'iodure pour permettre à ce corps de se maintenir à un taux sanguin élevé et constant, cela nous est apparu impossible. Il faudrait multiplier les prises dans une même journée pour compenser l'élimination rapide. Il faudrait aussi que chaque prise soit assez importante pour maintenir la concentration sanguine à un taux élevé qui puisse forcer la barrière hémoméningée. Cela reviendrait, à peu de choses près, à répéter les expériences d'Osborne — par voie buccale. — Or les sujets de bonne volonté étaient plutôt rares et impatientes.

Comparaison de la perméabilité hémoméningée pour le salicylate et pour l'iodure de sodium

On se rend compte que la perméabilité hémoméningée pour le salicylate de soude n'a rien de comparable à celle de l'iodure. Nous allons mettre en parallèle pour les deux médicaments :

- la concentration sanguine,
- la vitesse et la durée de l'élimination,
- les relations entre la teneur du sang et celle du liquide céphalo-rachidien.

En dernier lieu, nous tâcherons d'expliquer la différence de résistance qu'oppose la barrière hémoménigée aux deux médicaments envisagés.

CONCENTRATION SANGUINE. — Le salicylate atteint un maximum plus rapide et plus élevé (375 mgr. par litre 2 heures après l'ingestion) que l'iodure (200 mgr. par litre 4 heures après l'ingestion). Une fois ce maximum atteint, les deux courbes se comportent différemment. Le salicylate se maintient en plateau pendant 5 heures avant de diminuer. L'iodure au contraire, sans plateau apparent, s'élimine plus vite, comme s'il était moins tolérable.

VITESSE ET DURÉE DE L'ÉLIMINATION. — Grosse différence également quant à la vitesse et à la durée de l'élimination. Pour le salicylate, la fin du plateau est marquée par une descente lente et régulière qui se prolonge jusqu'à 34 heures ; pour l'iodure, une chute brusque, à laquelle fait suite une descente régulière et courte se terminant à 13 heures.

RELATIONS ENTRE LA TENEUR DU SANG ET CELLE DU L. C. R. — Les courbes indiquant la teneur du liquide céphalo-rachidien en médicament ne suivent pas parallèlement celles du sang, comme nous l'avons déjà vu, mais elles en dépendent assez étroitement. Pour le salicylate, nous observons une ascension lente de 3 à 8 heures, permise par la persistance du taux élevé de la salicylémie, et une élimination lente, presque parallèle à celle du sang. Pour l'iodure, on note un plateau

de 4 à 8 heures, suivi d'une élimination très rapide, comme l'élimination sanguine.

On peut d'ailleurs mettre mieux en évidence cette interdépendance en considérant le rapport $\frac{\text{taux du L.C.R.}}{\text{taux du sang.}}$

Pour le salicylate il varie entre $1/4$ et $1/11$. Mais les variations ne sont pas divergentes et irrégulières comme elles pourraient l'être si les deux chiffres n'avaient aucun lien entre eux. Le rapport augmente peu à peu de 3 heures à 10 heures pour rester ensuite à peu près fixe, entre $1/5$ et $1/7$, jusqu'à 20 heures. Ensuite il diminue vite, par suite de l'élimination très rapide pour le liquide céphalo-rachidien. Pour l'iodure, ce rapport a des limites de variations beaucoup plus étendues : entre $1/21$ et $1/133$. Il augmente d'abord de 3 heures ($1/133$) à 6 heures ($1/21$), puis il diminue ($1/26$ à 9 heures) pour devenir incalculable après 10 heures puisque le liquide céphalo-rachidien ne renferme que des traces indosables d'iodure.

Nous voyons que ces rapports varient dans le même sens pour les deux substances : d'abord, augmentation progressive, puis diminution. Mais la similitude entre le passage des deux médicaments s'arrête là. En effet, la valeur absolue des rapports est tout à fait différente. Le salicylate passe beaucoup plus facilement : à 3 heures où nous avons le rapport minimum pour les deux corps, le salicylate l'emporte dans le liquide céphalo-rachidien et il est douze fois plus abondant que l'iodure au même moment, proportionnellement au taux sanguin. Il en est de même pour les rapports

maxima où le salicylate l'emporte de 5 fois ($1/4$ et $1/21$).

Quoiqu'il en soit, ces résultats s'opposent à ceux de Lina Stern qui soutient que l'iodure ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien. Quelle serait la cause de cette imperméabilité à l'iodure? Y aurait-il une raison physique, chimique ou physiologique?

Est-ce une question de solubilité du corps? Non, puisque l'iodure est plus soluble que le salicylate.

Ionisation ? Non, car si les ionisations ne sont pas comparables en intensité, il faut cependant admettre que les deux corps sont ionisables en solution aqueuse.

D'autre part, les métalloïdes de la famille de l'iode passent en grande quantité. Le brome, d'après les travaux de Walter, donne un rapport $\frac{\text{Br du sang}}{\text{Br du L.C.R.}} = 3$.

Quant au chlore on doit bien admettre qu'il passe très facilement (chapitre I).

Le poids atomique élevé jouerait-il un rôle? Il n'y a pas une différence assez forte entre $I = 127$ et $Br = 80$ pour l'expliquer.

Ou bien, devons-nous considérer le cas du salicylate comme un cas spécial et expliquer son passage facile par ses fonctions chimiques (fonction phénol — OH et fonction acide organique — COOH)? Nous ne pouvons vérifier ni réfuter cette hypothèse puisque nous n'avons pas fait d'expériences comparatives avec d'autres substances ayant les mêmes fonctions. Nous pensons cependant que ces fonctions interviennent dans une certaine mesure, ne serait-ce que par l'inter-

médiaire des actions pharmacodynamiques qu'elles communiquent au médicament. C'est en effet l'opinion de Stern et Gautier qu'une substance passerait d'autant mieux dans le L. C. R. que son action sur le système nerveux serait plus intense.

Mais il est probable que *la persistance du médicament dans le sang* joue le rôle principal. Un médicament qui s'élimine vite comme l'iodure, ne persiste pas à un taux assez considérable pour forcer la barrière hémoméningée et la quantité qui pénètre dans le liquide céphalo-rachidien est minime. Au contraire le salicylate, pendant 5 heures au moins, abonde dans la circulation. Il arrive à pénétrer peu à peu dans le liquide céphalo-rachidien où il se trouve en définitive en quantité importante.

Nous arriverions sans doute à une explication plus précise en multipliant les recherches avec des substances différentes. Mais cela demanderait un nombre de sujets considérable. C'est pourquoi nous nous sommes demandés si nous ne pourrions pas obtenir quelque directive en pratiquant des recherches *in vitro*. Nous ne pouvions nous adresser à une membrane semi-perméable ordinaire puisque nous avons vu (chapitre I et II) qu'elle n'avait aucune analogie avec les méninges. Adam, dans sa thèse [2] a étudié la perméabilité d'une membrane de collodion riciné pour divers substances médicamenteuses. Il donne les résultats suivants à propos des corps qui nous intéressent :

l'iode traverse la membrane ; l'iodure de potassium ne la traverse pas ;

l'acide salicylique la traverse ; le salicylate de soude ne la traverse pas.

Cette différence serait due, d'après Adam, au fait que l'iode et l'acide salicylique sont solubles dans les corps gras et que l'iodure et le salicylate ne le seraient pas.

On pourrait penser qu'il en est de même pour la barrière hémoméningée. Les lipides contenus dans les organes chargés d'assurer la perméabilité permettraient le passage de l'ion I et de l'ion salicylique sans permettre toutefois celui des molécules d'iodure et de salicylate.

Cette explication n'est valable qu'à la condition d'une ionisation suffisante des deux corps étudiés par nous. Mais on ne saurait évidemment assimiler la barrière hémoméningée à une membrane morte quelle qu'elle soit. L'étude de la perméabilité méningée nécessite une expérimentation sur le vivant, et même, comme nous l'avons déjà montré, sur l'homme de préférence, en raison de l'importance que revêt le volume de la prise d'essai.

CONCLUSIONS

I. — L'acide salicylique pénètre facilement dans le liquide céphalo-rachidien comme l'avaient déjà vu différents auteurs.

II. — Si le taux de l'acide présent dans ce liquide est fonction de celui trouvé dans le sang, les maxima ne coïncident pas. Il y a un décalage dans le temps, l'acide du liquide céphalo-rachidien croissant encore lorsque l'acide du sang diminue déjà.

III. — Les vitesses d'élimination paraissent parallèles à partir de la dixième heure. A partir de 24 heures, seules des traces d'acide persistent dans le liquide céphalo-rachidien, alors qu'on en retrouve dans le sang de très minimes quantités après 30 heures.

IV. — Les méninges apparaissent moins perméables aux iodures qu'au salicylate de sodium. Cependant, il est incontestable que l'iode se retrouve en quantité dosable dans le liquide céphalo-rachidien. Les doses sont de l'ordre du milligramme (1 à 4), alors que pour le salicylate elles sont de l'ordre du centigramme (3 à 5).

V. — Alors que l'iode sanguin diminue de façon régulière, l'iode rachidien continue à croître et reste

sensiblement stationnaire de la 4^e à la 8^e heure. Après 12 heures on ne retrouve plus d'iode dans le liquide céphalo-rachidien. Il disparaît du sang après 13 heures.

VI. — Comme pour le salicylate de sodium, le maximum sanguin d'iode ne coïncide pas avec le maximum rachidien.

VII. — La barrière hémoméningée ne se laisse forcer qu'après un temps suffisant qui peut varier de 2 heures pour le salicylate de sodium à 3 heures pour les iodures. C'est sans doute pour avoir méconnu ce fait que certains auteurs ont observé des résultats négatifs.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	FROMENT.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 23 Novembre 1932.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

*Pour le Recteur et par délégation,
le Vice-Président du Conseil de l'Université,*

KLEINCLAUSZ.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ACHARD et RIBOT. — Passage de I K dans le L. C. R. normal. *C. R. Soc. biol.*, 1909, t. LXVI, p. 916.
- 2 ADAM. — Contribution à l'étude du passage de quelques médicaments à travers une membrane de collodion riciné. *Thèse doctorat en pharmacie*, Lyon, 1930.
- 3 ARNOUX. — Voir Olmer.
- 4 BALTHAZARD. — *Précis de médecine légale*, 1928, 4^e édition.
- 5 BELIN. — Voir Multermilch.
- 6 BELLET. — Contribution à l'étude de la glycorachie. *Thèse de Lyon*, 1924.
- 7 BELKINA. — Voir Stern.
- 8 BERNARD (J.). — Voir Livon.
- 9 BERRY et LALOU. — Variations du sucre du sang et du L. C. R. *C. R. Soc. biol.*, 1904, t. LVI, p. 253.
- 10 BOCHFONTAINE. — Recherches sur l'action physiologique du salicylate de soude. *C. R. Soc. biol.*, 1878, t. XXX, p. 285.
- 11 BOUSQUET et DERRIEN. — Acétonémie et acétone dans le L. C. R. *C. R. Soc. biol.*, 1910, t. XLVIII, p. 1002.
- 12 CAMPBELL et SNOWGRASS. — La présence d'iodure dans le L. C. R. humain. *Journ. pharmacol. et exp. thérap. Balt.*, 1926-27, t. XXVII, p. 355.
- 13 CARRIÈRE. — Le L. C. R. dans l'urémie nerveuse. *C. R. Soc. biol.*, 1905, t. LIX, p. 239.
- 14 CASTAIGNE. — La perméabilité méningée dans l'urémie nerveuse. *C. R. Soc. biol.*, 1900, t. LII, p. 907.

- 15 CESTAN, LABORDE et RISER. — La perméabilité méningée n'est qu'un mode de la perméabilité vasculaire. Contribution à l'étude de la barrière hémato-encéphalique. *Presse médicale*, 1925, t. XXXIII, p. 1330.
- 16 CRUCHET. — Valeur de la perméabilité méningée dans les méningites. *C. R. Soc. biol.*, 1902, t. LIV, p. 1422.
- 17 DALMA. — Passage de l'ion Br du sérum dans le L. C. R. à travers une membrane semi-perméable. *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII, p. 1206.
- 18 DANIEL. — Voir Lenoble.
- 19 DELAVILLE. — Voir Multermilch.
- 20 DERRIEN. — Chimisme hémoméningé. *Montpellier Médical*, 1918, t. XL, p. 171.
- 21 DERRIEN et PRÉRON. — Réaction glycémique émotive et glycorachie. *Journal de psychologie*, 15 juin 1923, p. 533.
- 22 DERRIEN. — Voir Bousquet.
- 23 DESROCHERS. — Voir Paulin.
- 24 DUHOT. — Voir Polonovski.
- 25 FONTANEL. — Voir Leulier.
- 26 FROMENT (J.). — Hyperglycémie et hypertension chez un brightique. *Lyon Médical*, 1908, t. CX, p. 1007.
- 27 — Diagnostic et pronostic de l'urémie nerveuse par le dosage de l'urée dans le L. C. R. *Lyon Médical*, 1910, t. CXIV, p. 269.
- 28 — Voir Mollard.
- 29 GAROFEANU. — Méthode de F. K. Walter et perméabilité méningée. *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII, p. 1119.
- 30 GARREAU. — Voir Mestrezat.
- 31 GAUTIER. — Voir Stern.
- 32 GOZMAN. — Voir Stern.
- 33 GRÉHANT et QUINQUAUD. — Dosage du chloroforme dans le sang d'un animal anesthésié. *C. R. Acad. Sciences Paris*, 1883, t. XCVII, p. 753.

- 34 GRUNBERGER. — Ueber die Befund von Aceton in der C. S. Flüssigkeit bei Coma diabeticum. *Centralbl. f. in Med.*, 1905, n° 20, p. 617.
- 35 GUERTCHIKOWA. — Voir Stern.
- 36 KASSIL. — Voir Stern.
- 37 KOLPIKOW. — Voir Stern.
- 38 KREMLEW. — Voir Stern.
- 39 LABORDE. — Recherche sur la physiologie des plexus choroïdes et de la lepto-méninge. *Thèse de Toulouse*, 1925.
- 40 LABORDE. — Voir Cestan.
- 41 LA VALLE. — Recherches expérimentales sur la perméabilité méningée. *Arch. int. pharmacodyn.*, Brux. et Paris, t. XXIII, p. 113.
- 42 LENOBLE et DANIEL. — L'alcool du L. C. R. Détermination de la dose ingérée nécessaire pour apparaître dans le L. C. R. *C. R. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 16 octobre 1919.
- 43 LÉPINE. — Influence des infections sur la glycémie. *Revue de Médecine*, décembre 1925.
- 44 LÉRI. — Sur le L. C. R. dans les méningites et spécialement sur la prétendue perméabilité méningée dans la méningite tuberculeuse. *Arch. de Médecine des enfants*, 1902, t. VI, p. 449.
- 45 LEULIER et FONTANEL. — Remarques sur la glycorachie à propos de 165 analyses de L. C. R. *C. R. Soc. biol.*, 1924, t. XC, p. 227.
- 46 — Nouvelle note sur la glycorachie. *C. R. Soc. biol.*, 1924, t. XCI, p. 952.
- 47 — Biochimie normale et pathologique de la glycorachie. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, t. XXIV, p. 262.
- 48 LEULIER, ROUQUIER et FONTANEL. — La glycorachie. Sa valeur sémiologique. *Annales de Médecine*, t. XVIII, p. 186.

- 49 LIVON et BERNARD. — Sur la diffusion de l'acide salicylique dans l'économie animale. *C. R. Acad. Sciences*, Paris, 1878, p. 218.
- 50 LOCHSCHINA. — Voir Stern.
- 51 MAGENDIE. — Mémoire sur un liquide qui se trouve dans le crâne et dans la colonne vertébrale de l'homme et des animaux mammifères. *C. R. Acad. Sciences*, 10 janvier 1825, p. 27.
- 52 — 2^e mémoire. *C. R. Acad. Sciences*, 4 décembre 1826, p. 1.
- 53 MASSOT. — Voir Olmer.
- 54 MESTREZAT (W.) — Le L. C. R. normal et pathologique. Valeur clinique de l'examen chimique. *Thèse de Montpellier*, 1911.
- 55 — Hyperglycosie du L. C. R. des commotionnés de guerre. *C. R. Soc. biol.*, 1918, t. LXXX, p. 505.
- 56 — Glycémie et glycorachie. *Presse Médicale*, 17 février 1923, p. 157.
- 57 — Glycorachie normale. A propos de la note de MM. Fontanel et Leulier. *C. R. Soc. biol.*, 1924, t. XC, p. 339.
- 58 MESTREZAT (W.) et GARREAU (Y.). — Dosage du sucre par la liqueur picrato-picrique dans les humeurs peu albumineuses. *Bull. de la Soc. de Chimie biol.*, janvier 1923, n° 1, p. 41.
- 59 MOLLARD et FROMENT. — Urée dans L. C. R. et urémie nerveuse. *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1909, t. XI, p. 263.
- 60 MONOD. — Voir Widal.
- 61 MULTERMILCH, DELAVILLE et BELIN. — Bismuth et barrière vasculo-méningée. *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVI, p. 957.
- 62 MULTERMILCH et SALOMON. — Passage du bismuth et de l'arsenic à travers la barrière hémato-encéphalique dans les méningites aseptiques. *C. R. Soc. biol.*, 1928, t. XCVIII, p. 1113.

- 63 NICLOUX. — Remarque sur le dosage de l'alcool dans le sang et dans le lait. *C. R. Soc. biol.*, 1900, t. LII, p. 297.
- 64 — Passage de l'alcool ingéré dans quelques liquides de l'organisme. *C. R. Soc. biol.*, 1900, t. LII, p. 620.
- 65 — Sur l'anesthésie chloroformique. Dosage du chloroforme dans le sang avant et pendant l'anesthésie déclarée. Quantité dans le sang au moment de la mort. *C. R. Soc. biol.*, 1906, t. LX, p. 144.
- 66 — Sur l'anesthésie chloroformique. Dosage du chloroforme dans le sang après l'anesthésie pendant la période de retour. *C. R. Soc. biol.*, 1906, t. LX, p. 147.
- 67 NICLOUX et Mlle FRISON. — Quantités de chloroforme fixées par la substance grise et par la substance blanche du cerveau au moment de la mort par cet anesthésique. *C. R. Soc. biol.*, 1907, t. LXII, p. 1153.
- 68 OLMER, ARNOUX et MASSOT. — Note sur le passage du bismuth dans le L. C. R. *C. R. Soc. biol.*, 1924, t. XCI, p. 310.
- 69 OSBORNE. — Iodine in L. C. R. with spécial reference to iodid therapy. *Journ. amer. medic. assoc.*, 1921, t. LXXVI, p. 1384.
- 70 PAULIN et DESROCHERS. — Urotropine et perméabilité méningée. *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVI, p. 962.
- 71 PEYROT. — Voir Stern.
- 72 PIÉRON. — Voir Derrien.
- 73 POLONOVSKI et DUHOT. — Dosage du sucre dans le L. C. R. *C. R. Soc. biol.*, 1921, t. LXXXIV, p. 600.
- 74 — Sucre libre du sang et du L. C. R. *C. R. Soc. biol.*, 1921, t. LXXXIV, p. 687.
- 75 — Glycémie et glycorachie. *Presse Médicale*, 20 janvier 1923, p. 60.

- 76 POLONOVSKI et MOREL. — Hyperglycémie et hyperglycorachie adrénaliniques. *C. R. Soc. biol.*, 1922, t. LXXXVII, p. 679.
- 77 PRUSSAK. — Perméabilité méningée dans les maladies mentales et nerveuses. *Encéphale*, 1927, t. XXII, p. 176.
- 78 QUINQUAUD. — Voir Gréhant.
- 79 RAPOPORT. — Voir Stern.
- 80 RISER. — Voir Cestan.
- 81 ROMEL. — Voir Stern.
- 82 ROSENGOLZ. — Voir Stern.
- 83 ROQUIER. — Voir Leulier.
- 84 ROUSSEL. — Rapports entre la glycorachie et la glycémie à l'état normal et pathologique. *Thèse de Lyon*, 1925.
- 85 SERVANTIE. — Glycorachie et rapport hémoméningé. *Thèse de Bordeaux*, 1922-23.
- 86 SICARD. — Les injections sous-arachnoïdiennes et le L. C. R. Recherches expérimentales et cliniques. *Thèse de Paris*, 1899.
- 87 — Examen de la perméabilité méningée. *C. R. Soc. biol.*, 1902, t. LIV, p. 1536.
- 88 — Dosage du chloroforme dans le L. C. R. *C. R. Soc. biol.*, 1906, t. LX, p. 243.
- 89 — Voir Widal.
- 90 SLATOVIEROW. — Voir Stern.
- 91 STERN et GAUTIER. — Rapports entre le L. C. R. et la circulation sanguine. *Arch. intern. de physiol.*, novembre 1921.
- 92 STERN et RAPOPORT. — Colloïdes du sang et barrière hémato-encéphalique aux divers stades du développement. *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII, j. 1149.
- 93 — Passage de diverses substances du sang dans le L. C. R. *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII, p. 366.
- 94 STERN et ZEITLIN. — Barrière hémato-encéphalique et urotropine. *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII, p. 642.

- 95 STERN, RAPOPORT et KREMLOW. — Barrière hémato-encéphalique. Thyroïdectomie et castration. *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII, p. 644.
- 96 STERN, KASSIL et LOCHSCHINA. — Effets de l'alcool et de CO sur le passage du bismuth du sang dans le L. C. R. *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII, p. 648.
- 97 STERN, SLATOVIEROW et KREMLOW. — Barrière hémato-encéphalique. Influence de facteurs physiologiques et pathologiques. *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII, p. 453.
- 98 STERN, BELKINA et SLATOVIEROW. — Splénectomie et barrière hémato-encéphalique. *C. R. Soc. biol.*, 1928, t. XCIX, p. 686.
- 99 STERN et LOCHSCHINA. — Barrière hémato-encéphalique et alcool. *C. R. Soc. biol.*, 1929, t. C, p. 307.
- 100 SOUQUES et AYNAUD. — Passage de l'acétone dans le L. C. R. au cours du coma diabétique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 1907, t. III, p. 97.
- 101 TISSOT. — Proportions de chloroforme que peut contenir le sang au début de l'anesthésie chloroformique. *C. R. Soc. biol.*, 1906, t. LX, p. 198.
- 102 WALTER (F. K.). — Etudes sur la perméabilité des méninges. *Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.*, 1925, t. XCIX, p. 548.
- 103 — *id.* *Monatschr. f. Psych. u. Neurol.*, 1925-26, vol. LX, p. 283.
- 104 — Démonstration de la perméabilité des méninges par la méthode au brome. *Arch. f. Psych.*, 1927, vol. LXXIX, p. 363.
- 105 WEILL (M. P.). — L'hyperglycorachie des commotionnés de guerre. *C. R. Soc. biol.*, 1918, t. LXXX, p. 367.
- 106 WIDAL, SICARD et MONOD. — Perméabilité méningée à I K au cours des méningites tuberculeuses. *C. R. Soc. biol.*, 1900, t. LII, p. 901.

- 107 WITTGENSTEIN. — Le taux du sucre céphalo-rachidien et sa valeur diagnostique. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 23 février 1923, n° 8.
- 108 N. ZYLBERLAST ZAND. — Rôle protecteur de la pie-mère et des plexus choroïdes. *C. R. Soc. biol.*, 1924, t. XCI, p. 955.
- 109 — Perméabilité des méninges enflammées. *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. XCIV, p. 548.
- 110 ZEITLIN. — Voir Stern.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — Perméabilité aux éléments norma- lement contenus dans le sang et dans le L. C. R.	15
CHAPITRE II. — Perméabilité aux éléments non contenus normalement dans le L. C. R.....	29
CHAPITRE III. — Perméabilité à certains agents médica- menteux	35
Salicylate de soude	41
Iodures de potassium et de sodium	53
CONCLUSIONS	75
BIBLIOGRAPHIE	77



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



